Elektronenmikroskopische Befunde bei Ceroid-Lipofuszinose unter besonderer Berücksichtigung der „Myoklonuskörperchen"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von
Eva Altberg
aus Bonn

Bonn 1980

Elektronenmikroskopische Befunde bei Ceroid-Lipofuszinose unter besonderer Berücksichtigung der „Myoklonuskörperchen"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von
Eva Altberg
aus Bonn

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Gullotta
2. Gutachter: Prof. Dr. B. Helpap

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Günter Kersting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Druck- und Werbegesellschaft m.b.H.,
Euskirchener Str. 3o, 53oo Bonn 1

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	6
II.	Historischer Rückblick	7
	a) Gangliosidosen	13
	b) Neuronale Ceroid-Lipofuszinose	15
	c) Die Myoklonuskörperchen	16
III.	Eigene Beobachtungen	17
	a) Beobachtung I Klinik	17
	Neuropathologischer Befund	18
	Makroskopisch	18
	Histologisch	18
	b) Beobachtung II Klinik	19
	Neuropathologischer Befund	2o
	Makroskopisch	2o
	Histologisch	2o
	c) Elektronenmikroskopische Untersuchung der zwei Beobachtungen	21
	Material und Methode	21
	Befunde	21
IV.	Diskussion	3o
	Zur Klinik und Morphologie	3o
	Ceroid-Lipofuszinose	31
	Zur Frage der Myoklonuskörperchen	34
	Zur vermutlichen Genese der 'curvilinear bodies'	37

		Seite
	Zur biochemischen Problematik der NCL	39
	Diagnostische Bedeutung von Organbiopsien	4o
	Formen der elektronenmikroskopischen Residualkörperchen bei der NCL	41
	Experimentelle Speicherungsdystrophie	44
	Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Differentialdiagnose der Speicherkrankheiten	45
V.	Zusammenfassung	48
VI.	Literaturverzeichnis	5o

I. Einleitung

Als Zeman und Dyken vor zehn Jahren (1969) den Begriff "neuronale Ceroid-Lipofuszinose" prägten, wurde damit kein neues Syndrom benannt, sondern lediglich eine Abtrennung der Krankheiten erzielt, die seit fast einem Jahrhundert zusammen mit den Gangliosidosen und anderen lysosomalen Krankheiten als Unterform in die amaurotische familiäre Idiotie (afI) eingereiht worden waren.

Biochemische und ultrastrukturelle Untersuchungsbefunde machten diese Aufgliederung nötig. Anders als bei der Tay - Sachs Erkrankung, wo der Hexosaminidasemangel zur G_{M2}-Gangliosidspeicherung führt, oder bei der generalisierten G_{M1}-Gangliosidose, die einen bekannten ß-Galaktosidasemangel aufweist, ist die neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) vorläufig nur durch klinische und morphologische Merkmale klassifiziert. Klinisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch Visusverlust, Krämpfe, Demenz und andere neurologische Symptome. Auf Grund des Erkrankungsalters unterscheidet man heute eine infantile (Santavuori - Haltia), spätinfantile (Jansky - Bielschowsky), juvenile (Spielmeyer - Sjögren) und adulte (Kufs) Form. Das gemeinsame morphologische Merkmal aller vier Formen besteht in der Akkumulation autofluoreszierender Lipopigmente innerhalb der Neuronen und anderer Zellelemente im Zentralnervensystem wie auch in der Skelettmuskulatur, den peripheren Nerven und verschiedenen viszeralen Organen. Das Problem, das gespeicherte Material biochemisch zu analysieren, blieb bis heute ungelöst.

In dieser Arbeit wird anhand zweier Fälle, die nach ihrer morphologischen, biochemischen und klinischen Merkmale zu den NCL zu zählen sind, eine Gegenüberstellung von dem alten Schema der afI und der neuen Einteilung in NCL und Gangliosidosen gebracht. Besondere Aufmerksamkeit soll dabei auf die ultrastrukturelle Untersuchung gerichtet werden und hier speziell auf die Ultrastruktur der sogenannten "Myoklonuskörperchen", die in einigen Formen der NCL in den thalamischen und subthalamischen Kerngebieten festgestellt werden können.

II. Historischer Rückblick

Vor der Schilderung der eigenen Befunde soll ein kurzer historischer Rückblick gegeben werden, besonders weil die Vielfalt der verschiedenen Veröffentlichungen eher Verwirrung als Klarheit geschaffen hat.

Die infantile G_{M2}-Gangliosidose Typ I ist die erstbeschriebene neuronale Thesaurismose unter den afI. Der Londoner Ophthalmologe Warren Tay beschrieb 1881 ein Krankheitsbild mit "a cherry red macular degeneration of the retina" und 1887 berichtete der New Yorker Neurologe Bernard Sachs unabhängig von Tay über die heute als Tay - Sachs (Higier 19o1) bekannte Erkrankung. Sachs führte auch, indem er sich an den charakteristischen klinischen Symptomen (Blindheit, Idiotie, genetisch bedingtes Auftreten) orientierte, die Bezeichnung afI ein.

Die Tay - Sachs Krankheit beginnt im frühen Kindesalter mit progressiver Demenz, genereller Muskelschwäche, schnell fortschreitender Blindheit, Macula-lutea-Veränderungen mit kirschrotem Fleck und Optikusatrophie.

In den folgenden Jahren wurden von vielen Autoren (Batten 19o3, Mayou 19o4, Vogt 19o5, Spielmeyer 19o5, Jansky 19o9, Bielschowsky 1913/14 und Kufs 1925) immer neue ähnliche Erkrankungsfälle mitgeteilt, was schließlich in Abhängigkeit von dem Erkrankungsalter und dem Krankheitsverlauf zur Einteilung in folgende fünf Unterformen führte:

kongenitale afI	Norman - Wood
infantile afI	Tay - Sachs
spätinfantile afI	Jansky - Bielschowsky
juvenile afI	Spielmeyer - Vogt Batten - Mayou
adulte afI	Kufs

19o2 und 19o5 erkannte der Budapester Neurologe Schaffer die Bedeutung der ballonartig aufgetriebenen Nervenzellen als anatomische Grundlage für die afI. Dieser "Schaffer - Spielmeyer Zell-

prozeß", die ubiquitäre neuronale Lipidausbreitung war die eigentliche Ursache, daß Schaffer (19o6) auf Grund des gemeinsamen histopathologischen Befundes die infantile und juvenile afI als Einheit ansah. Auch die anderen Varianten enthielten dieses gemeinsame Merkmal. Dies führte zu der Annahme, daß es sich bei den verschiedenen altersabhängigen Formen der afI um verschiedene Phänotypen ein und derselben Krankheit handele, doch wurde diese Ansicht nicht von allen Autoren geteilt. Spielmeyer (19o5) betonte u.a., daß die juvenile afI nichts mit der Tay - Sachs Erkrankung zu tun habe, und Batten war derselben Auffassung (19o3, 1914), indem er in der "familiären zerebralen Degeneration mit Makulaveränderung" nur eine entfernte,oberflächliche Ähnlichkeit mit der Tay - Sachs Form sah. Auch Sjögren (1931) zog aus einer Studie an 115 Patienten mit juveniler afI den Schluß, daß die Tay - Sachs Erkrankung und die juvenile afI zwei verschiedene Krankheiten darstellen.

Doch sollte es noch fast vierzig Jahre dauern, bis eine endgültige Trennungslinie zwischen den verschiedenen Formen der Gangliosidosen und den Varianten der heutigen NCL gezogen wurde. Sogar als Klenk 1939 die chemische Natur des gespeicherten Materials bei der Tay - Sachs Erkrankung als Gangliosid identifizierte und bei den juvenilen Formen der afI keine Gangliosidanhäufung gefunden werden konnte, wurden daraus keine Konsequenzen gezogen.

Die Elektronenmikroskopie gab der Forschung wieder eine neue Richtung, als Terry et al. (196o, 1963) erstmals die bei der Tay - Sachs Krankheit typischen Zelleinschlüsse als "membranous cytoplasmic bodies" beschrieben. Diese bestehen aus konzentrisch angeordneten, mehr oder weniger dicht gepackten Lamellen, die einen meist amorphen, wechselnd elektronendichten Kern umschließen. Samuels et al. (1963) gelang es, diese charakteristischen intrazytoplasmatischen Membrankörper durch Ultrazentrifugation zu isolieren und als Gangliosid zu identifizieren. Quantitative Analysen ergaben, daß die membranous cytoplasmic bodies (MCB) zum Großteil aus Lipiden bestehen und nur einen geringen Anteil von Proteinen enthalten.

Etwa zur selben Zeit berichteten Zeman und Alpert (196o), daß die intraneuronalen Lipide, die von Patienten mit spätinfantiler bzw. juveniler afI gespeichert wurden, autofluoreszierende Lipopigmente darstellten.

Als Zeman und Donahue (1963) dann die Ultrastruktur dieser Lipopigmente aufdeckten, unterschied sie sich deutlich von jener, die für die Tay - Sachs Erkrankung charakteristisch war. Im Gegensatz zu den "membranous cytoplasmic bodies" waren hier die Lipidzytosomen von pleomorpher Gestalt mit unregelmäßigem, teils membranösem, teils granulärem Stroma, sie ähnelten Lipofuscingranula und sind heute als "curvilinear bodies" bekannt. Donahue et al. (1967) teilten die Beobachtung mit, daß elektronenmikroskopische Studien an Gehirnen von acht Patienten, die an der Batten - Spielmeyer - Vogt Erkrankung gelitten hatten, die Akkumulation abnormer intraneuronaler Lipide in Form von Lipofuscingranula gezeigt hatten. Gleichzeitig betonten sie, daß ihre Fälle mit denen von Seitelberger (1967) identisch seien und alle zusammen zu der schon 19o3 von Batten beschriebenen Krankheitsform gehörten (Duffy et al., 1968).

Die Lipopigmente wiesen färberische und ultrastrukturelle Eigenschaften von Ceroid und Lipofuszin auf, was Zeman und Dyken (1969) dazu veranlaßte, der Krankheit den Namen "neuronale Ceroid-Lipofuszinose" zu geben. Siakotos et al. (197o) konnten die Lipopigmente in Reinform isolieren und anhand von physikalisch-chemischen Untersuchungen beweisen, daß sich Lipofuszin und Ceroid deutlich unterscheiden lassen, obgleich beide Residualkörperchen entsprechen und beide polymere Substanzen enthalten.

Joosten et al. (1973), Anzil et al. (1975) u.a. ziehen die Bezeichnung "generalisierte Ceroid-Lipofuszinose" vor, da die Akkumulation der autofluoreszierenden Lipopigmente zwar hauptsächlich die neuronalen Perikarya betrifft, aber auch in anderen Zelltypen weit verbreitet ist.

Tabelle I: Verlaufsformen und Merkmale der amaurotischen Idiotien (nach Pilz), aus G. Ule: "Organpathologie", Bd. III, von W. Doerr, Thieme, Stuttgart 1974

Verlaufsformen Gespeich. Substanz	Autorenbezeichnung	Erstmanifestation	Krankheitsdauer	Genealogie	Klin. Symptomatik	Morphol. Befunde
kongen. amaurot. Idiotie Ganglioside G_{D3}	Norman-Wood	Geburt oder Neugeborenenperiode	wenige Wochen, höchst. Monate	jüdische und nichtjüd. Bevölk.	Atem-,Schluck- u. Saugstörungen;Zyanose;stark.Schreien; Krämpfe;Retinapigmentierung; evtl. Optikusatrophie	unreif. Gehirn; Mikrozephalie;nur spärl. Vorhandensein v. Ganglienzellen, diese aufgetrieben
infantile amaurot. Idiotie Ganglioside G_{M2}	Tay-Sachs	1.-2. Lebensjahr (3.-7. Monat)	2-3 Jahre	9o % jüd. Bevölkerung	Apathie; schlaffe, später spastische Paresen bis zur Tetraparese; zunehmender Visusverlust (Amaurose), Nystagmus, unkoordinierte Augenbewegungen, Retinapigmentierung, kirschroter Fleck der Fovea centralis; Hyperakusis; unmotiviertes Lachen; zerebrale Anfälle	ubiquitäre starke Ballonierung der Ganglienzellen in Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark mit Gliaproliferation. Hirnatrophie. PAS-positive intrazytoplasmatische Granula; Ödem der weißen Substanz und Entmarkung; EM: "Membranous cytoplasmic bodies" (MCB)

Fortsetzung von Tabelle I:

spätinfantile amaurot. Idiotie Gangliosid G_{M1}	Jansky-Bielschowsky	2.-4. Lebensjahr	3-4 Jahre	jüdische und nichtjüd. Bevölkerung	Entwicklungsstillstand oder -retardierung; schlaffe, später spastische Paresen; extrapyramidale und zerebrale Störungen; Retinapigmentierung, Optikusatrophie, evtl. kirschroter Fleck der Fovea centralis; zerebrale Anfälle; Verblödung	wie infantile Formen, allerdings Ganglienzellen weniger stark gebläht. Hirnstamm meistens weniger betroffen; EM: MCB und "Multilamellar bodies" (MB)
juvenile amaurot. Idiotie nichtlipidale Stoffwechselstörung	Batten, Spielmeyer-Vogt	5.-1o. Lebensjahr	1o-15 Jahre	nichtjüd. Bevölkerung, farbige Bevölkerung	Motorische, extrapyramidale u. zerebelläre Störungen; Visusverlust bis zur Amaurose, Nystagmus, Retinapigmentierung; fortschreitende Wesensänderung u. Demenz; Sprachstörungen; zerebrale Anfälle	Großhirnrinde zwar ubiquitär betroffen, Ganglienzellen aber nicht generell und nur leicht gebläht; "makulozerebrale Degeneration"; keine oder nur geringe Hirnatrophie; Stammganglien und Kleinhirn stark, tieferer Hirnstamm und Rückenmark wenig befallen, keine Entmarkung; EM: "Lysosome-like bodies"

Verlaufsformen Gespeich. Substanz	Autorenbezeichnung	Erstmanifestation	Krankheitsdauer	Genealogie	Klin. Symptomatik	Morphol. Befunde
adulte (präsenile) amaurot. Idiotie (Spätform)	Kufs-Haller-vorden	15.-4o. Lebensjahr (2o.-4o.) postpubertär	mindestens 5 Jahre	nichtjüdische Bevölkerung	Demenz; extrapyramidale Störungen; Retinapigmentierung, evtl. Optikusatrophie, aber keine Amaurose; zerebrale Anfälle; psychiatrische Zustandsbilder	Hirnrinde nur wenig betroffen, Ganglienzellblähung gering ausgeprägt; geringe oder keine Hirnatrophie; besonders Kleinhirn, Rückenmark und Ammonshorn befallen; EM: homogene lysosomähnliche Granula

Schluß von Tabelle I: Verlaufsformen und Merkmale der amaurotischen Idiotien (nach Pilz), aus G. Ule: "Organpathologie, Bd. III, von W. Doerr, Thieme, Stuttgart 1974

a) Gangliosidosen

Nur drei Gruppen von Syndromen sind biochemisch bewiesene Gangliosidosen. Dazu gehören erstens die G_{M2}-Gangliosidosen, die mit einer Speicherung von Gangliosid G_{M2} einhergehen. Entsprechend dem Enzymdefekt erfolgt eine weitere Einteilung in die Variante B (bei Fehlen der Hexosaminidase A), die Variante O (bei Mangel der Hexosaminidasen A und B) oder in die Variante AB, wo weder Hexosaminidase A noch B fehlen. Zu jeder Variante gibt es dann noch Unterformen, die einmal nach dem Erkrankungsalter, zum anderen nach ihren Erstbeschreibern klassifiziert werden (s. Tabelle II nach Minauf, 1975). Außerdem kennen wir die G_{M1}-Gangliosidosen, für die, wie der Name schon sagt, die Speicherung von Gangliosid G_{M1} charakteristisch ist, verursacht durch den Defekt der ß-Galaktosidase. Eine äußerst seltene Form stellt die G_{M3}-Gangliosidose dar.

Tabelle II:

Amaurotische Idiotien - Vorschlag einer zeitgemäßen Einteilung

von M. Minauf (1975)

1. Amaurotische Idiotien mit Gangliosidspeicherung (Gangliosidosen

   1.1 G_{M2}-Gangliosidosen

      1.11 Typ I = Variante B (Defekt der Hexosaminidase A)

         1.111 Infantile Fälle; Morbus Tay - Sachs

         1.112 Spätinfantile und juvenile Fälle (Bernheimer - Seitelberger)

      1.12 Typ II = Variante O; Morbus Sandhoff (Defekt der Hexosaminidasen A und B)

         1.121 Infantile Fälle

      1.13 Variante AB (Bei Verwendung von künstlichem Substrat kein Defekt der Hexosaminidasen A und B)

         1 infantiler Fall (Sandhoff et al., 1969 bzw. Kolodny et al., 1973)

         1 Fall (Ellis et al., 1973)

   1.2 G_{M1}-Gangliosidosen (Defekt der ß-Galaktosidase)

      1.21 Typ I: Infantile Fälle (Norman - Landing)

      1.22 Typ II: Spätinfantile Fälle (Derry)

2. Amaurotische Idiotien ohne Gangliosidspeicherung

   2.1 "Ceroid-Lipofuscinosen"

      2.11 Infantile Fälle (Santavuori et al., Haltia et al., 1973)

      2.12 Spätinfantile Fälle (Jansky - Bielschowsky, Batten)

      2.13 Juvenile Fälle (Spielmeyer - Vogt, Batten)

      2.14 Adulte Fälle?

b) Neuronale Ceroid-Lipofuszinose

Nach Löken und Cyvin (1954) war der deutsche Physiker Stengel (1826) der erste, der in einer norwegischen Familie eine Erkrankung beschrieb, die wir heute als NCL kennen, doch hatte seine Mitteilung keinerlei weiteren Auswirkungen für die folgende Zeit.

Nach klinischen Gesichtspunkten unterschieden Zeman et al. (197o) in ihrer sehr detaillierten Arbeit über die NCL zwischen drei Formen:

1. Jansky - Bielschowsky oder spätinfantile Form,
   die einen rasch progredienten Verlauf nimmt, im frühen Kindesalter beginnt, meist mit generalisierten Krampfanfällen einhergeht und innerhalb von zwei bis sechs Jahren zum Tode führt.

2. Spielmeyer - Sjögren oder juvenile Form,
   die durch einen wesentlich langsameren Krankheitsverlauf (bis zu 2o Janren) charakterisiert ist, deren erstes und lange Zeit einziges Krankheitsmerkmal die Abnahme des Sehvermögens ist, beginnend im Alter von fünf bis acht Jahren. Als Spätmanifestation kann gelegentlich das Auftreten von generalisierten Krampfanfällen hinzutreten.

3. Kufs oder adulte Form,
   die ausgesprochen cnronisch verläuft, erst im Erwachsenenalter beginnt und ohne Blindheit einhergeht, jedoch durch die Einbuße der geistigen Fähigkeiten und die extrapyramidale Symptomatik geprägt ist.

Seit 1973 ist auch eine infantile, Santavuori - Haltia Form (Haltia et al., 1973; Santavuori et al., 1973, 1974) bekannt, die vor allem in den skandinavischen Ländern aufzutreten scheint. Dieser Typ der progressiven Enzephalopathie beginnt im ersten Lebensjahr mit geistiger Retardierung, Ataxie, Visusverlust und myoklonischen Anfällen. Kennzeichnend ist ein besonders rascher Krankheitsverlauf. Klinisch und morphologisch identische Fälle

wurden aus Schweden berichtet (Hagberg et al., 1968, 1974). Svennerholm et al. (1974) beobachteten sowohl bei den finnischen als auch den schwedischen Patienten tiefgreifende Veränderungen in den Mustern der vielfach ungesättigten Fettsäuren im Hirngewebe.

c) Die Myoklonuskörperchen

Als Myoklonuskörperchen versteht man einzelne oder mehrere intraneuronale tropfige oder schollige, kolloide bzw. amyloide Einschlüsse und auch Schichtungskugeln, die zuerst von Lafora (1911) bei der progressiven Myoklonusepilepsie beschrieben worden sind und bei dieser recht seltenen Krankheit einen häufigen, wenn auch nicht regelmäßigen Befund darstellen. Es handelt sich hier um PAS-positive Einschlüsse in den Ganglienzellen vor allem des Nucleus niger und dentatus, für deren Ursache eine Störung des Polysaccharidstoffwechsels angenommen wird.

Seitelberger (1961) und Seitelberger et al. (1967) beschrieben aber auch in einer speziellen Form der afI außer feingranulären Einschlüssen seltsame, sphärische, den Laforaschen Körperchen ähnliche Ablagerungen schollig-amorphen Materials. Diese unregelmäßig begrenzten, homogenen, sphärischen Körperchen wurden manchmal in den Rindenneuronen, selten in großen Zellen des Putamens, oft im Globus pallidus und regelmäßig im Thalamus, im Nucleus subthalamicus, im Nucleus dentatus des Kleinhirns und in der schwarzen Zone der Substantia nigra sowie im Locus coeruleus und in den unteren Oliven gefunden. Sie unterschieden sich histologisch und histochemisch eindeutig von den Laforaschen Körperchen, so daß Seitelberger den ersteren den Namen "Myoklonuskörperchen vom Proteintyp" gab, von denen er letztere als "Myoklonuskörperchen vom Polysaccharidtyp" unterschied.

Die von Seitelberger erwähnte Krankheit, die sich nicht nur neuropathologisch, sondern auch klinisch, charakterisiert durch Myoklonien und spätinfantilen Erkrankungsbeginn, von dem Tay - Sachs Leiden abtrennen ließ, ging als "myoklonische Variante der afI" in die Literatur ein.

Wir berichten hier über zwei Beobachtungen von Ceroid-Lipofuszinose, die durch das Auftreten von Myoklonuskörperchen im Nucleus subthalamicus, im zweiten Fall auch in der Substantia nigra, gekennzeichnet sind. Besonders interessant erscheint die Untersuchung der Ultrastruktur solcher Körperchen, da sie sich lichtmikroskopisch von den üblichen zytoplasmatischen Einschlüssen wegen ihrer hohen Dichte unterscheiden.

III. Eigene Beobachtungen[+]

Beobachtung I:

Nach einer bis zum Alter von 1 1/2 - 2 Jahren normalen physischen und geistigen Entwicklung trat bei dem Mädchen (C.B.) ein deutlicher Entwicklungsstillstand ein mit zunehmender Unsicherheit im Laufen, Sprachstörung, Zerstörungsdrang und Aggressionen. Eine daraufhin begonnene antikonvulsive Therapie wegen eines myoklonisch-astatischen Petit-Mal-Leidens brachte keinen Erfolg. Im Alter von 3 1/2 Jahren zeigte das Kind einen leeren debilen Gesichtsausdruck, konnte nicht mehr allein laufen oder stehen, die Muskulatur war hypoton, die Rumpfkontrolle schlecht, der Kopf hing spontan nach vorne und konnte kaum aktiv gehoben werden. Beim Greifen war ein deutlicher Intensionstremor festzustellen, beim Sitzen ein leichter Rumpftremor.

Das EEG zeigte mittelschwere Allgemeinveränderungen durch irreguläre, phasenweise auch dysrhythmische Grundaktivität mit multifocalen Spitzenpotentialen.

[+] Für die Überlassung der klinischen Unterlagen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. K. Gellissen, Chefarzt der Kinderabteilung, St. Elisabeth-Krankenhaus Neuwied, bei Frau Dr. A.-M. Ehring, Chefärztin der Kinderabteilung, Marien-Hospital Witten und bei Herrn Dr. W. Wierich, Dozent am Pathologischen Institut der Universität Bochum.

Der Augenhintergrund war regelrecht, das Elektroretinogramm normal. Drei Monate später war jedoch beidseits eine Papillenatrophie zu sehen.

Eine Untersuchung des Serums auf metachromatische Substanzen brachte keinen Anhalt für eine metachromatische Leukodystrophie, eine Gangliosidose oder lysosomale Speicherkrankheit. Trotz Einstellung auf verschiedene Antikonvulsiva traten häufig generalisierte und kleine Krampfanfälle auf. Während eines interkurrenten Infektes verschlechterte sich der Gesundheitszustand des Kindes zusehends und es kam bei einem Krampfanfall akut ad exitum. Die klinische Diagnose lautete: Amaurotische Idiotie.

Neuropathologischer Befund:

Makroskopisch (SN 327/74):

Völlig regelrechte Großhirnhemisphäre ohne Zeichen der Atrophie, Konsistenzerhöhung oder Ventrikelerweiterung. Nur bei der Untersuchung des Kleinhirns erkennt man eine diffuse Atrophie der Kleinhirnbäumchen mit einer Konsistenzerhöhung des Kleinhirnmarklagers. Ansonsten bieten sich keine pathomorphologischen Veränderungen.

Histologisch:

Untersucht wurden Paraffin- und Gelatinepräparate aus Groß-, Klein- und Mittelhirn sowie aus der Medulla oblongata und dem Rückenmark.

Färbungen nach Nissl, van Gieson, Klüver-Barrera, Bodian, mit HE, PAS und Fettdarstellung mit Sudanrot.

In der Pyramidenzellschicht des Gyrus parahippocampalis, im Hilus der Fascia dentata und in den Purkinjezellen der Kleinhirnrinde finden sich zahlreiche hochgradig geblähte Ganglienzellen. Weitere, etwas weniger stark aufgetriebene Ganglienzellen finden sich überall in der Großhirnrinde, im Putamen, im Thalamus, im Nucleus subthalamicus (hier mit myoklonuskörperähnlichen Zelleinschlüssen),

im Mittelhirn, im Olivenkern, in den Hirnnervenkernen sowie in den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks. Das gespeicherte Material ist PAS-positiv, sudanophil und autofluoreszent. Am tiefgefrorenen Material wurde die enzymhistochemische Reaktion für die saure Phosphatase durchgeführt. Dabei ergab sich eine außerordentlich starke Positivität des Enzyms in sämtlichen Ganglienzellen der Großhirnrinde.

Die DPNH-Reaktion (oxydative Enzyme) zeigte eine hochgradige reaktive Gliose, sie fiel aber in den myoklonuskörperähnlichen Einschlüssen negativ aus.

b) Beobachtung II:

Als bei dem Kind (T.G.) im Alter von drei Jahren während eines stationären Aufenthaltes eine leichte geistige Retardierung auffiel, führte eine daraufhin erfolgte psychologische Untersuchung zu der Diagnose "Imbezillität". Im Laufe der darauffolgenden 1 1/2 Jahre entwickelten sich zusätzlich Sprachstörung, Gleichgewichtsstörungen und allmählich zunehmende Gangunsicherheit bis hin zur Unfähigkeit, allein zu stehen, zu laufen oder zu sitzen. Die weitere Untersuchung des inzwischen 4 7/12 Jahre alten Jungen zeigte eine ausgeprägte Dystrophie, einen geringen Tremor des ganzen Körpers, Rigor der Extremitäten und choreo-athetoide Bewegungen. Die Gefäße des Augenhintergrundes waren nur fadendünn und enthielten kaum Blut. Nasal der Papillen wurde eine feinkörnige, diffuse Pigmentierung gesehen. Es wurde somit eine beidseitige primäre Optikusatrophie diagnostiziert.

Sowohl das Pneumencephalogramm als auch ein Echoencephalogramm zeigten eine deutliche Erweiterung des Ventrikelsystems. Auf Grund der vorliegenden Befunde entstand der Verdacht, daß es sich um einen progredienten, degenerativen Hirnprozeß oder eine Neurolipidose im Sinne einer amaurotischen familiären Idiotie handeln könnte.

Mittels der Bestimmung der Sulfataseaktivität im Urin wurde eine metachromatische Leukodystrophie ausgeschlossen, ebenso bestand kein Anhalt für eine Tay - Sachs Erkrankung.

Nach ständig fortschreitendem Krankheitsprozeß starb das Kind schließlich im Alter von 6 9/12 Jahren, mit der Diagnose: Ceroid-Lipofuszinose.

Ein Jahr vor dem Tode des Kindes waren im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen Biopsien des N. suralis und des M. gastrocnemius licht- und elektronenmikroskopisch untersucht worden. Der lichtmikroskopische Befund war unauffällig, dagegen fanden sich elektronenmikroskopisch in umschriebenen Bezirken Anhäufungen von "curvilinear bodies" sowohl in den Muskelzellen als auch im Nerven. Neben eindeutig curvilineären Strukturen wurden auch rectilineäre, semicirculäre und circuläre Elemente beschrieben, wobei die Anhäufungen oft von einer Hüllmembran umgeben waren. Der Nachweis von curvilinear bodies in membranumgrenzten Organellen in Muskelzellen und Nervenfasern führte zu der Diagnose Ceroid-Lipofuszinose (Typ Batten - Spielmeyer - Vogt).

Neuropathologischer Befund:

Makroskopisch (SN 386/77):

Deutliche Atrophie der gesamten Groß- und Kleinhirnhemisphäre: Die Windungen sind geschrumpft, sämtliche Hirnabschnitte weisen eine starke Konsistenzvermehrung auf. Der Kleinhirnwurm ist hochgradig atrophisch und fast von holzartiger Konsistenz; auch die Konsistenz des Hirnstammes ist erhöht. Bei Zerlegung in Frontalscheiben kommt eine deutliche Rindenatrophie zur Darstellung mit occipitaler und frontaler Betonung, und es zeigt sich eine starke Erweiterung des Ventrikelsystems. Bei dem Kleinhirn, der Brücke und der Medulla oblongata wird ebenfalls eine hochgradige Gewebsverhärtung mit Atrophie des Kleinhirns und der Kleinhirnbäumchen festgestellt.

Histologisch:

Die feingewebliche Untersuchung bietet nahezu das gleiche Bild wie Fall I. Sämtliche Ganglienzellen in allen Kerngebieten des

Hirnstammes, der gesamten Groß- und Kleinhirnrinde sind aufgetrieben, ebenso die Ganglienzellen der Retina, und enthalten ein sudanophiles Material. Im Nucleus subthalamicus und in der Substantia nigra erkennt man in den geblähten Neuronen auch rundliche Körperchen, die sog. Myoklonuskörperchen.

c) Elektronenmikroskopische Untersuchung der zwei Beobachtungen[+]

Material und Methode:

Aus dem formolfixierten Hirngewebe wurden gezielt kleine Stücke von Großhirnrinde und Nucleus subthalamicus entnommen, in Saccharose gewässert und nach der üblichen Entwässerung mit einer Alkohol- resp. Acetonreihe in Durcupan (Araldite) eingebettet.

Danach wurden an einem LKB-Ultratom Semidünnschnitte von 1 µ Dicke angefertigt, die mit Methylen-(Toluidin-)blau angefärbt wurden. Mit dem Lichtmikroskop konnten hiervon Areale ausgesucht werden, die sich für die elektronenmikroskopische Untersuchung besonders gut eigneten.
Aus dem Nucleus subthalamicus wurden für die Ultradünnschnitte vorwiegend Gebiete gewählt, die die sog. Myoklonuskörperchen lichtmikroskopisch in den Semidünnschnitten gezeigt hatten.

Die ultrastrukturelle Untersuchung erfolgte an Zeiss Elektronenmikroskopen EM 9 und EM 1o.

Befunde:

Unsere elektronenmikroskopische Untersuchung konzentrierte sich auf die Verteilung und Innenstruktur der Lipopigmentkörperchen, die in allen untersuchten Neuronen in großer Zahl auftraten. Die Einschlüsse der Rindenneurone erscheinen auffallend uniform und bestehen ausschließlich aus typischen curvilinear bodies (Duffy et al., 1968) verschiedener Form und Größe, die teilweise zu

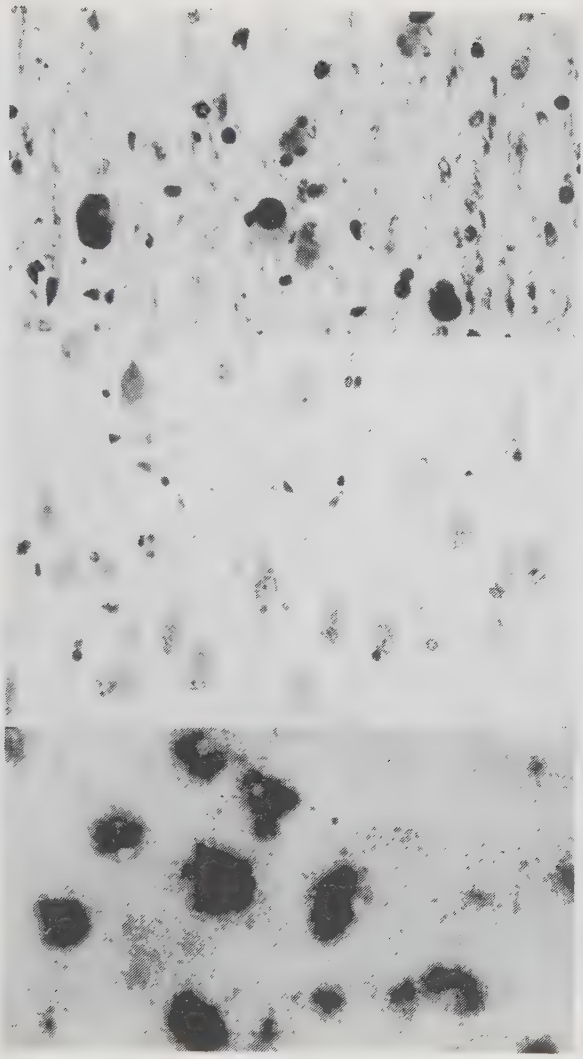
---

[+] Für die freundliche Hilfe bei der technischen Durchführung bedanke ich mich bei Frau F. Lorenz recht herzlich.

großen Komplexen konfluieren. Viele dieser CLB, die aus kurzen, halbkreis- bis bogenförmigen, in eine feingranuläre Matrix eingebetteten Lamellen bestehen, sind von einer, manchmal abschnittsweise unterbrochenen, Membran umgeben. Hierbei handelt es sich offenbar um eine trilaminäre Membran, die aus zwei kontrastreichen Schichten besteht, zwischen denen eine kontrastarme Zone liegt. Die üblichen Zellorganellen werden durch die zahlreichen Einschlußkörperchen verdrängt.

Auch die Ganglienzellen aus dem Nucleus subthalamicus enthalten reichlich Residualkörperchen, deren Innenstruktur aus curvilineären Profilen aufgebaut ist (s. Abb. 2). Zusätzlich finden sich inmitten der charakteristischen CLB vereinzelt sehr elektronendichte, annähernd amorphe Bezirke (s. Abb. 4), deren Inneres bei höherer Auflösung typische fingerprint bodies (Suzuki et al., 1968) erkennen lassen, die in einer kontrastreichen, feinkörnigen Grundsubstanz liegen. Kontrastreiche und kontrastarme Lamellen im Wechsel bilden charakteristische Fingerabdruckprofile (s. Abb. 5 Innerhalb dieser insgesamt elektronendichten Areale entstehen auch aus der feinkörnigen Matrix verdichtete Flecken, die in keiner Beziehung zu bestimmten Strukturen stehen (Abb. 6).

Die Befunde beider Beobachtungen sind grundsätzlich identisch, jedoch ist das Ergebnis von Beobachtung II wesentlich deutlicher und klarer. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eventuell in einer unterschiedlich großen Zeitspanne zwischen Tod, Obduktion und Formalinfixierung des Hirngewebes liegen.



a)

b)

c)

Abb. 1: Beobachtung I

a) Nucleus subthalamicus - In den Ganglienzellen runde zytoplasmatische Einschlüsse (sog. Myoklonuskörperchen). Paraffin, Klüver-Barrera 16o : 1

b) Ammonshorn - Die Ganglienzellen sind geschwollen und aufgetrieben infolge der zytoplasmatischen Lipofuszinspeicherung. Paraffin, Klüver-Barrera 1oo : 1

c) Großhirnrinde - Bei der Reaktion für die saure Phosphatase hochgradige Aktivität (hier in schwarz) in den speichernden Ganglienzellen. Gefrierschnitt 13o : 1

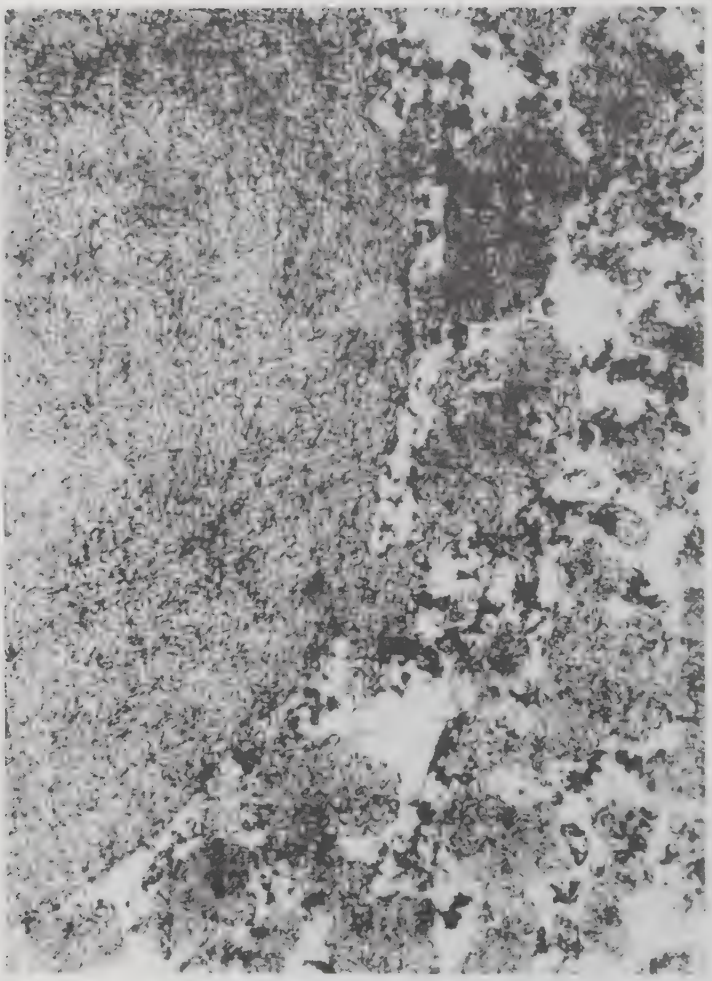


Abb. 2 (1554):

Beobachtung II: Elektronenoptisches Bild des Zytoplasmas einer Ganglienzelle aus dem Nucleus subthalamicus. Man erkennt zahlreiche, unterschiedlich große, zum Teil konfluierende Körperchen, deren Innenstruktur aus dicht gepackten CLB besteht. Eine Membranbegrenzung aller dieser Körperchen ist nicht mit Sicherheit nachweisbar.

Endvergrößerung 3o.ooo x

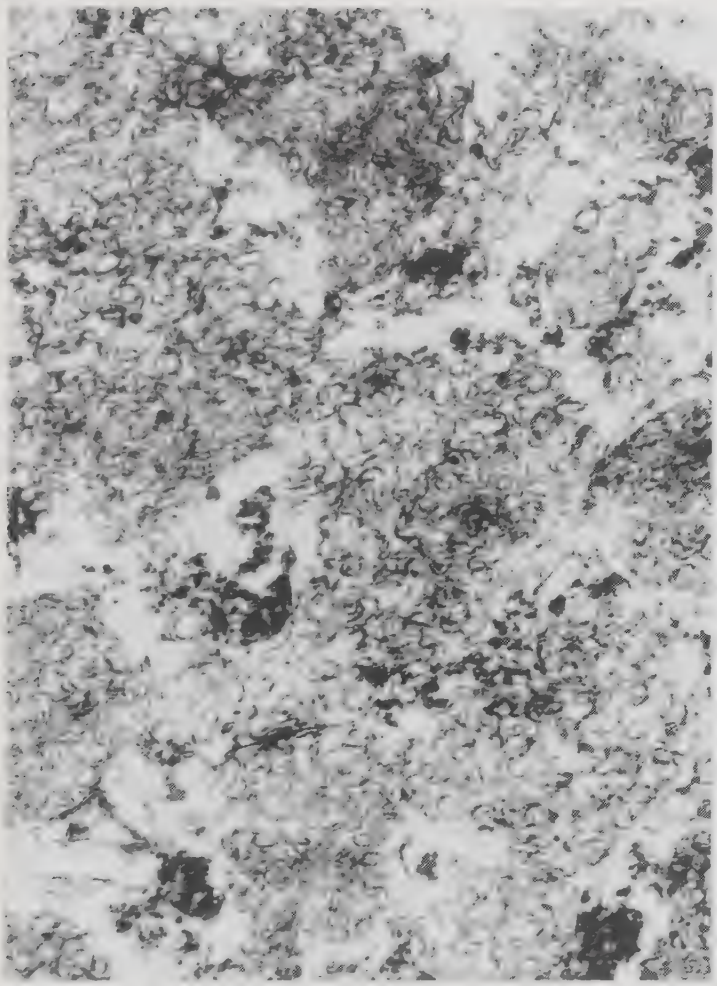


Abb. 3 (1829):

Beobachtung II: Bei stärkerer Auflösung tritt die charakteristische Struktur der CLB deutlich in Erscheinung. Das Bild ist typisch für eine NCL.

Endvergrößerung 6o.ooo x

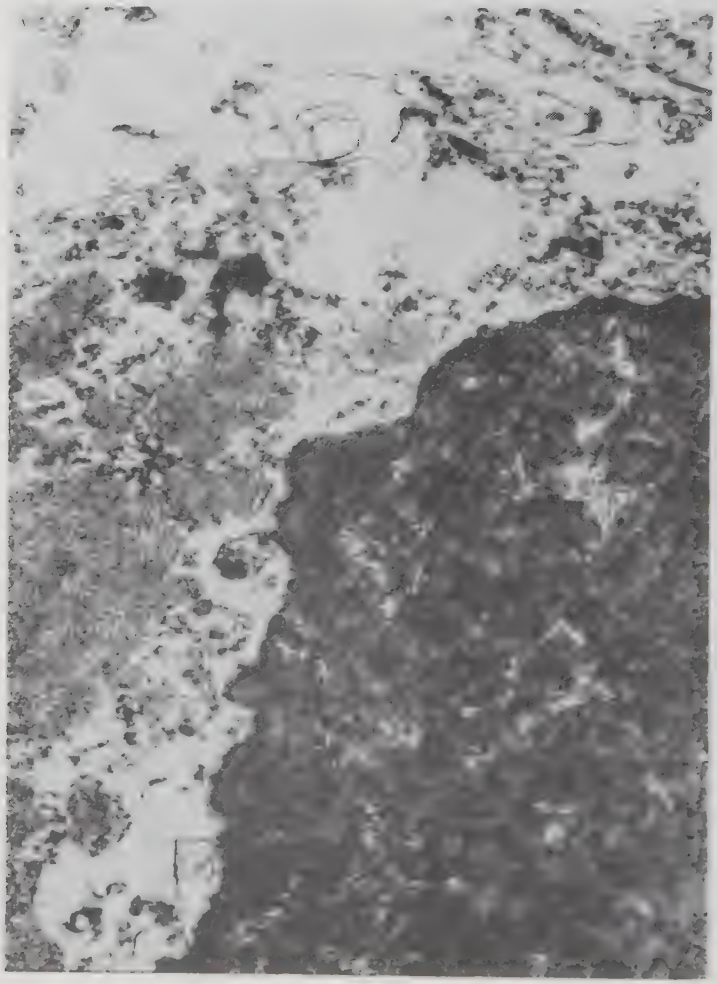


Abb. 4 (1563):

Beobachtung II: Nucleus subthalamicus - im Zytoplasma einer anderen Ganglienzelle ist neben typischen curvilineären Profilen ein großer, fast homogener Komplex sichtbar, der sich bei dieser Vergrößerung nicht weiter charakterisieren läßt und der anscheinend stellenweise, allerdings unterbrochen, von einer Membran umgeben wird.

Endvergrößerung 15.ooo x

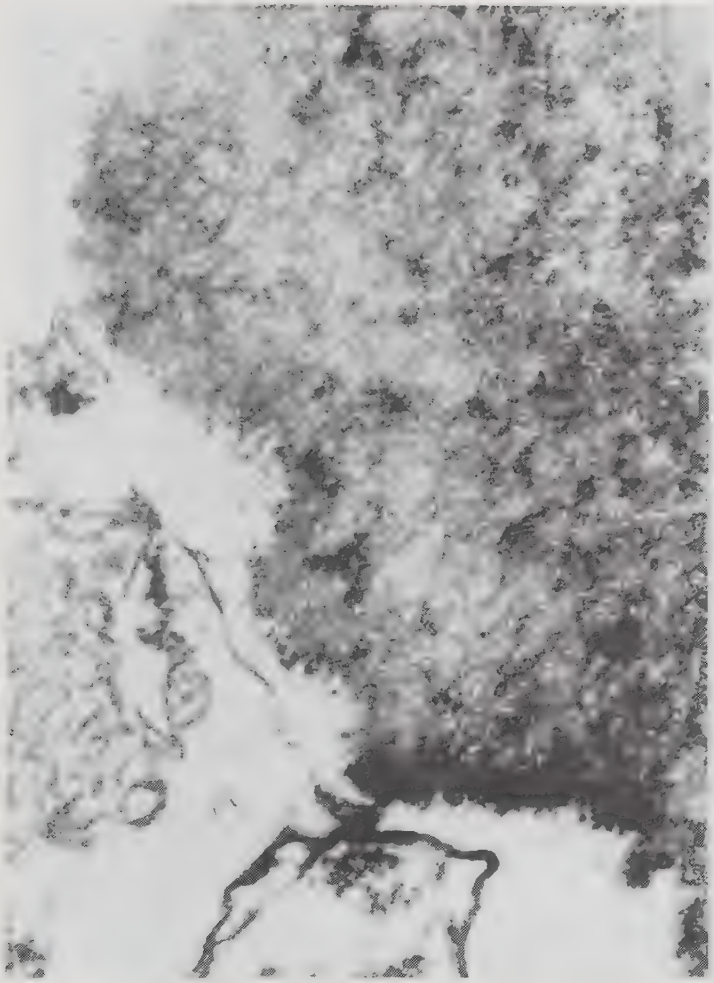


Abb. 5 (1564):

Beobachtung II: Stärkere Vergrößerung eines Ausschnittes des vorigen Bildes. Der vorher amorphe Bezirk zeigt sehr dicht gelagerte semicirculäre bis bogenförmige Membranen, die den curvilineären Profilen ähnlich, aber wesentlich dichter sind und an fingerprint bodies erinnern. Sie erscheinen bei Lupenbetrachtung in eine feinkörnige Grundsubstanz eingebettet. Eine sichere Grenzmembran ist hier nicht nachweisbar. Das angrenzende Körperchen mit CLB ist membranbegrenzt.

Endvergrößerung 12o.ooo x

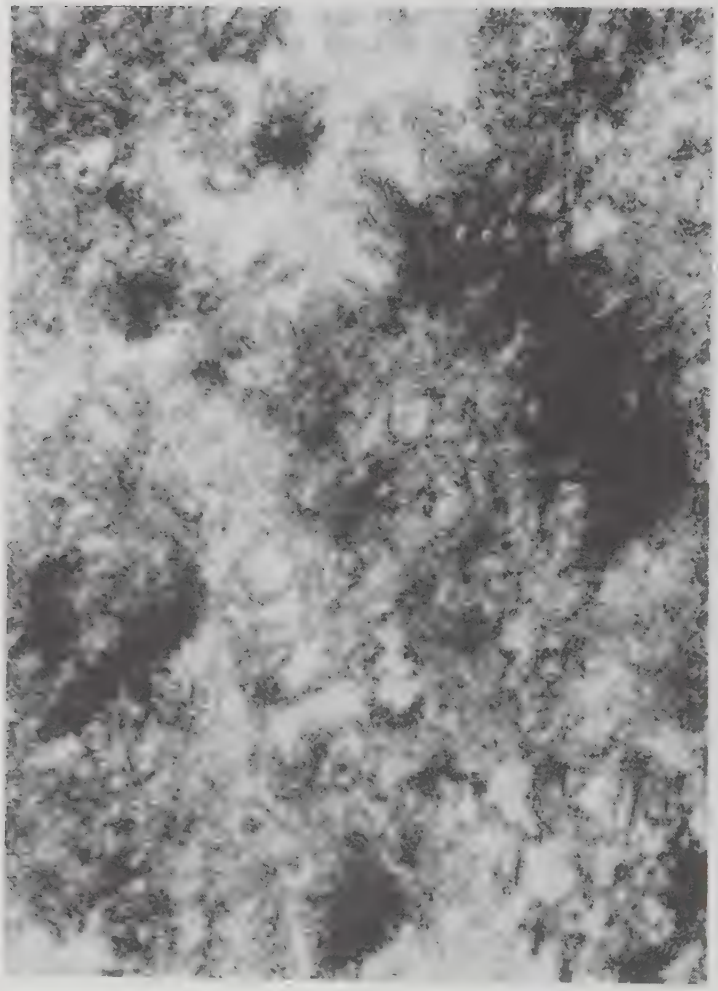


Abb. 6 (1579):

Beobachtung II: Bei stärkerer Auflösung erkennt man, daß die Innenstruktur eines, bei der Übersichtsaufnahme amorph aussehenden, intrazytoplasmatischen Körpers aus dicht gepackten CLB besteht. Auffallend ist die fleckförmige Verdichtung der feinkörnigen Matrix ohne regelrechte Beziehung zu irgendwelchen Profilen.

Endvergrößerung 24o.ooo x

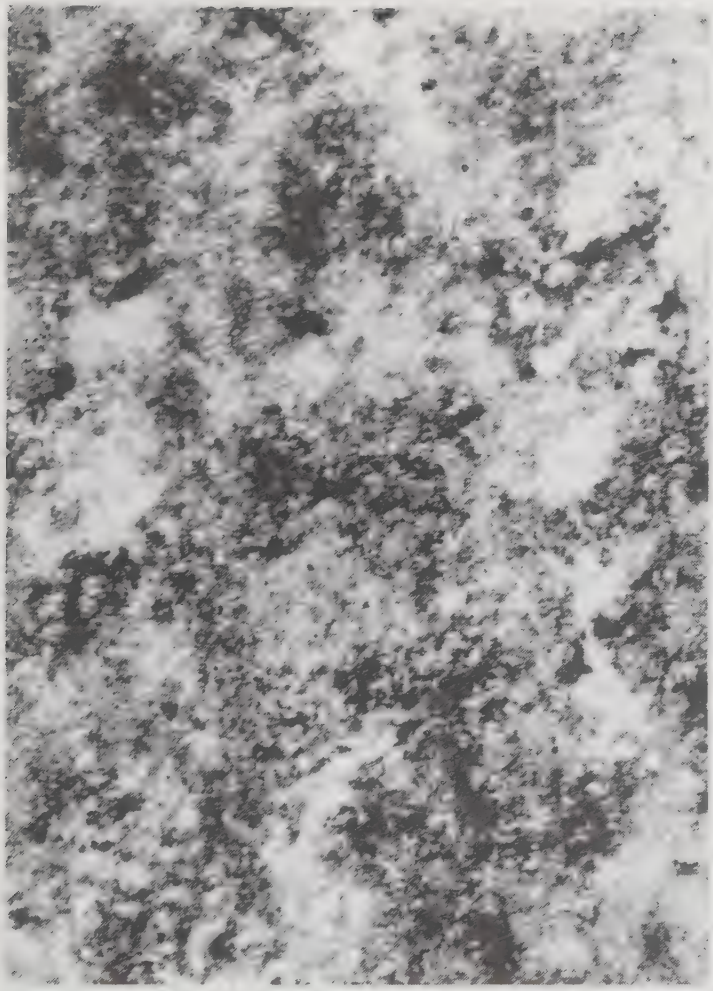


Abb. 7 (1572):

Beobachtung II: Die Abbildung zeigt die Innenstruktur eines zytoplasmatischen Körpers mit zahlreichen CLB, vermischt mit der feinkörnigen Matrix.

Endvergrößerung 120.000 x

IV. Diskussion

Zur Klinik und Morphologie

Auf Grund des klinischen Bildes wurde bei beiden Kindern eine Speicherkrankheit im Sinne einer Neurolipidose vermutet. Die klinische Symptomatik war durch den Befall des zentralen Nervensystems geprägt, mit Demenz, epileptischen Anfällen und Ataxie. Außerdem zeichnete sich in beiden Beobachtungen eine Optikusatrophie ab. Die durchgeführten laborchemischen Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine Gangliosidose, eine Cerebrosidose oder eine metachromatische Leukodystrophie, so daß klinisch die Verdachtsdiagnose "amaurotische familiäre Idiotie" bzw. "Ceroid-Lipofuszinose" erhoben wurde. Die Autopsie, insbesondere die Untersuchung des ZNS, bestätigte den Verdacht.

Für das Vorliegen einer Neurolipidose im breiteren Sinne sprachen die lichtmikroskopischen Befunde der ubiquitären Speicherung mit hochgradiger Aufblähung der Ganglienzellen. Das morphologische Charakteristikum der NCL ist die ausgedehnte Ablagerung autofluoreszierender Lipopigmente und als weiteres wichtiges Merkmal gilt eine starke Aktivitätsvermehrung der sauren Phosphatase, die das Leitenzym für die Lysosomen darstellt. Die enzymhistochemische Untersuchung in unseren Beobachtungen ergab eine außerordentlich starke Positivität der sauren Phosphatase in sämtlichen untersuchten Ganglienzellen.

Nach dem elektronenmikroskopischen Nachweis der charakteristischen "curvilinear bodies" (CLB) stand die Diagnose der NCL fest. Entsprechend dem Erkrankungsbeginn, der in unseren Beobachtungen jeweils vor dem dritten Lebensjahr liegt, und dem Krankheitsverlauf, der im ersten Fall knapp zwei Jahre, im zweiten Fall etwa vier Jahre dauerte, können wir in beiden Beobachtungen eine NCL vom spätinfantilen Typ (Jansky - Bielschowsky) annehmen.

Ceroid-Lipofuszin

Bevor wir die Diskussion bezüglich der NCL vertiefen, erscheint es wichtig, einige Überlegungen über die beiden Lipopigmente Lipofuszin und Ceroid einzufügen.

Allgemein versteht man unter Lipopigmenten gelbe bis gelbbraune, intrazytoplasmatische Körnchen und Schollen, welche Proteine und schwer lösliche Fettstoffe enthalten, und deren Eigenfarbe Oxydations- und Polymerisationsprodukte ungesättigter Fettsäuren zugrundeliegen (Gedigk, 1958; Gedigk und Pioch, 1965). Seit knapp 25 Jahren ist es bekannt, daß die Lipopigmente reich an sauren Hydrolasen, insbesondere an saurer Phosphatase sind, was chemisch nachgewiesen wurde (Gedigk, 1955; Gedigk und Bontke, 1956, 1957; Gössner, 1955). Dieser Befund konnte auch zytochemisch bestätigt werden (Essner und Novikoff, 196o; Frank und Christensen, 1968; Goldfischer et al., 1966; Samorajski et al., 1964). Über das Vorkommen von Pigmentgranula in Nervenzellen, die wir heute dem Lipofuszin zuordnen, berichtete erstmals Hannover (1842), und von Borst (1922) wurde für sie der Terminus "Lipofuszin" geprägt.

Der Begriff "Ceroid" wurde von Lillie et al. (1942) eingeführt, um ein in der Leber gefundenes Lipopigment bei durch Vitamin E - Mangel erkrankter Ratten zu bezeichnen. Von manchen Autoren werden beide Lipopigmente synonym verwendet (u.a. Ryan et al., 197o).

Porta und Hartroft (1969) unterschieden zwischen "age pigment" und "Ceroid", führten aber beides auf Lipofuszin zurück. Pearse (1964) stellte die Hypothese auf, daß Ceroid als Vorläufer des Lipofuszins aufzufassen sei, wobei Ceroid löslicher ist, aber weniger leicht oxydiert und polymerisiert als Lipofuszin. Es folgten weitere Publikationen über dieses Problem (Nishioka et al., 1968; etc.), die jedoch auch keine eindeutige Trennung zwischen beiden Lipopigmenten ziehen konnten.

Zeman betonte 1971 die höhere Dichte des Ceroids im Vergleich zum Lipofuszin.

Nach Kajihara et al. (1975 a, b) sind Lipofuszin- und Ceroid-

pigmente lysosomale Strukturen, die oxydierte und polymerisierte Lipide enthalten. Die Unterschiede zwischen beiden lipogenen Pigmenten beruhen auf der verschiedenartigen formalen und kausalen Genese. Lipofuszine entstehen in Parenchym- und Muskelzellen durch Autophagozytose und darauffolgende Oxydation und Polymerisation der segregierten Membranlipide. Ceroid dagegen entsteht in Makrophagen durch Heterophagozytose von ungesättigten Fettstoffen verschiedener Herkunft, die ebenfalls oxydiert und polymerisiert werden.
Die chemische Aufschlüsselung der abgelagerten Pigmente in der NCL ist bis heute nicht gelungen, so daß eine Vielzahl von Vermutungen und Spekulationen zu einer verwirrenden Terminologie geführt hat.Levine et al. (1968) bezeichneten die autofluoreszierenden Lipopigmente als "Ceroid", während Zeman und Donahue (1963) sie dem Lipofuszin zugerechnet hatten. Gedigk und Totović (1976) waren der Ansicht, daß die Bezeichnung "Ceroid" für einen Teil der Pigmentablagerungen bei der NCL mißverständlich ist und offenbar auf dem Irrtum beruht, daß sich das im jugendlichen Alter bereits auftretende Lipopigment vom eigentlichen Alterspigment grundsätzlich unterscheidet. Ihrer Meinung nach dürfte es sich bei beiden scheinbar unterschiedlichen Pigmenten nur um verschiedene Entwicklungsstadien ein und desselben Lipopigments, und zwar des Lipofuszins, handeln.

Siakotos et al. (197o, 1972) gelang die Isolierung von Ceroid und Lipofuszin und eine Unterscheidung beider Substanzen mittels physikalisch-chemischer Untersuchungen (s. Tabelle III).

Ihrer Auffassung nach scheint Lipofuszin als eine Funktion der Zeit in Tertiärlysosomen oder Residualkörperchen zu akkumulieren und damit eng mit dem physiologischen Altersprozeß verbunden zu sein, während Ceroid nur in funktionsgestörten Zellen auftritt.

Tabelle III

	Density	Color	Lipidpolymers neutral	acidic	Bi-valent Metal ions in ppm	Stability
Ceroid	1,25-1,3o	yellow	57 %	43 %	Cu 7o Ca 96o Fe 15oo Zn 11o	Unstable in salt solution and to ion exchange
Lipofuscin	1,1o-12o	black	92 %	8 %	Cu 2o Ca 24o Fe 3oo Zn 4oo	Stable to all manipulations which cause disintegration of ceroid

Physicochemical characteristics of lipopigments isolated and purified after Siakotos et al. (1972), zitiert nach Zeman (1974)

Zur Frage der Myoklonuskörperchen

Besonders interessant ist bei der Ceroid-Lipofuszinose die Frage nach der Struktur und Eigenschaft der sogenannten Myoklonuskörperchen. Sie ließen sich in unseren beiden Beobachtungen lichtmikroskopisch nachweisen, wobei sie nur in ganz bestimmten Arealen zu finden waren: so sahen wir sie in Fall I lediglich im Nucleus subthalamicus, in Fall II ebenfalls in diesem Kerngebiet, aber auch in der Substantia nigra.

Unseres Wissens hat sich in neuerer Zeit nur Elleder (1975, 1978) intensiv mit der Ultrastruktur der Myoklonuskörperchen vom Proteintyp (Seitelberger, 1961) auseinandergesetzt. Es finden sich auch in früherer Literatur nur wenige Stellen, die dieser schon lichtmikroskopisch auffälligen Struktur größere Beachtung schenken (u.a. Duffy et al., 1968; Benz et al., 1971; Gerhardt und Reinhardt, 1971; Schröder et al., 1971; de Baeque et al., 1976). Elektronenmikroskopische Studien über das in der NCL gespeicherte Material befassen sich fast ausschließlich mit den feingranulären Ablagerungen der Rindenneuronen.

Seitelberger (1967) beschrieb neben granulärem Lipidmaterial Sphäroideinschlüsse, die hauptsächlich im Thalamus, in der Substantia nigra, im Locus coeruleus, im Nucleus dentatus und in den unteren Oliven lokalisiert waren. Das Auftreten dieser Einschlußkörperchen nur in speziellen Arealen läßt einen Zusammenhang zwischen ihnen und dem Metabolismus der entsprechenden Nervenzellpopulationen vermuten.

Die von Majdetzki und Sluga (1965), Gootz und Sluga (1965), Sluga und Majdetzki (1967) untersuchten Hirnbiopsien brachten folgenden elektronenmikroskopischen Befund:

"Findings showed that the granular lipid material is composed to a small extent of membranous cytoplasmic bodies (MCB) and in large part of osmiophilic structures of different size showing fragmented membranes and interior structure variations dependent of size. The various configurations may be correlated with different formal stages of development of modifications of the storage material. Proof is also found of initial forms

of deposits in connection with mitochondria-like structures. Electron microscopically, osmiophobic structures correspond to the spheroid deposits. They are interlaced with short filaments and contain inclusions of part of the stored lipid material". (Seitelberger, 1967).

Histologisch ist für die Sphäroidkörperchen eine geringe basophile Reaktion, ein niedriger Kohlenhydrat-, ein hoher Protein- und ein wechselnder Lipidgehalt charakteristisch, wie auch eine bevorzugte Anfärbbarkeit mit Myelinfärbung. Duffy et al. (1968) berichteten über lichtmikroskopisch nachweisbares Speicherungsmaterial, das hauptsächlich in der Substantia nigra und im Thalamus gesehen wurde und dichte, hyaline, scharf begrenzte, unregelmäßig oder rund geformte Einschlußkörperchen bildete. Ultrastrukturell waren sie zusammengesetzt aus feinen, dicht gepackten, extrem elektronendichten Granula inmitten reichlich vorhandener curvilineärer Profile, die jenen in den CLB ähnlich sahen. Es konnten auch Übergänge zwischen beiden, den "inclusion-like bodies" und den CLB, wahrgenommen werden.

Gerhardt und Reinhardt (1971) beschrieben lichtmikroskopisch scholliges, stark Luxol-Blau-positives Speicherungsmaterial, das vorwiegend in Zellen des extrapyramidalen Systems vorkam und eine wesentlich höhere elektronenoptische Dichte als das allgemein vorhandene Speicherungsmaterial besaß. Ihrer Meinung nach entstand diese "dichte Komponente" aus CLB durch Einlagerung eines kontrastreichen granulären Materials, eventuell aber auch noch durch Umorganisation der CLB. Bei hoher Vergrößerung konnten sie auch sogenannte "fingerprint-pattern" nachweisen.

De Baeque et al. (1976) betonten, daß die hyalinen Einschlußkörperchen ultrastrukturell den in den anderen Zellen beschriebenen CLB ähnelten, aber dichter gepackt waren.

Elleder (1975, 1978) bestätigte die Befunde Seitelbergers et al. (1967), daß im Gegensatz zu dem fast generellen Auftreten des feingranulären Speicherungsmaterials die Myoklonuskörperchen vom Proteintyp beinahe ausschließlich in Neuronen des lipophilen Hirngewebes gefunden werden. Er teilt das Speicherungs-

Material in zwei Typen ein, wobei Typ I (feingranuläres Material) ultrastrukturell eine niedrige Dichte zeigt und typische curvilineäre oder krystalloide Profile enthält. Typ II (Myoklonuskörperchen vom Proteintyp) entspricht einer Verdichtung des ersten Speicherungsmaterials mit gleichzeitiger Vernichtung des ursprünglichen Musters, und zwar scheint der Prozeß durch die graduelle Verdichtung der Matrix zwischen den Membranen verursacht zu sein. Elleder nahm also an, daß die Myoklonuskörperchen vom Proteintyp aus dem feingranulären Material durch einen Transformationsprozeß entstehen. Beide Ablagerungstypen weisen einige histochemische Gemeinsamkeiten auf, wie Autofluoreszenz, Sudanophilie, Lipopigmentcharakter und lysosomale Lokalisation. Die Aktivität der sauren Phosphatase ist jedoch in Typ II wesentlich geringer, außerdem unterstreicht die Abnahme oder Abwesenheit der PAS- und PAF-Positivität, der ausgeprägte Metallcharakter und das Färbeverhalten für Protein den Unterschied zu Speicherungstyp I.

Unsere eigenen ultrastrukturellen Befunde der Myoklonuskörperchen aus dem Nucleus subthalamicus entsprechen weitgehend den Literaturbeschreibungen. Wir konnten wie Gerhardt und Reinhardt (1971) und Elleder (1978) eine Einlagerung kontrastreichen, granulären Materials bzw. die Verdichtung der ursprünglichen Matrix nachweisen. Gleichzeitig fanden wir die typischen Fingerabdruckprofile. Durch das Vorkommen dieser Sphäroideinschlüsse erhebt sich eine Reihe von Fragen, die schon Seitelberger et al. (1967) angeschnitten haben: Stehen die Sphäroidkörperchen in irgendeiner direkten Beziehung zu dem granulären Speichermaterial? Wenn ja, erfahren sie eine Veränderung auf Grund des speziellen Zellmetabolismus der entsprechenden Hirnregionen? Oder sind die Myoklonuskörperchen vom Proteintyp völlig different von dem granulären Lipidmaterial und bilden eine andere Einschlußkörperchenart von bisher unbekannter Natur und unbekannten Ursprungs?

Da es sich nach unseren Befunden offensichtlich nicht um verschiedene Speicherungsstoffe handelt, spielt möglicherweise für das Auftreten der Myoklonuskörperchen vom Proteintyp der

Zellmetabolismus der befallenen Hirnareale eine entscheidende Rolle. Die Veränderung des ultrastrukturellen Bildes wäre somit durch die befallene Zellart hervorgerufen. Es erscheint daher sehr interessant, daß in den Neuronen des Nucleus subthalamicus schon von Luys (1865), Forel (1877), Foix und Nicolesco (1925) und Kodama (1928) geringe Mengen gelblichen Pigmentes beobachtet wurden. Diese Lipofuszingranula des Nucleus subthalamicus des "squirrel monkey (Saimiri sciureus)" zeigten ultrastrukturell eine dreigeteilte Zusammensetzung: sehr dunkles, elektronendichtes Material in einer helleren, granulären Matrix und gelegentlich heller gefärbte Lipidkügelchen (Rafols und Fox, 1976).

Zur vermutlichen Genese der 'curvilinear bodies'

Die Genese der CLB bzw. der fingerprint bodies ist nicht sicher bekannt. Schon Zeman und Donahue (1963) erwogen auf Grund gewisser morphologischer Ähnlichkeiten die Entstehung der Lipoidkörperchen aus degenerierten Mitochondrien. Glees und Hasan (1976) diskutierten eine mitochondriale oder lysosomale Herkunft des Lipofuszinpigmentes. Während Bondareff (1957) sich gegen eine "mitochondriale Hypothese" aussprach, weil die die Pigmente umgebende Membran eine Elementarmembran und keine Doppelmembran sei, betonten Duncan et al. (1960), daß ihre Befunde nicht nur den Mitochondrien in Größe, Form und Innenstruktur ähnelten, sondern auch eine Doppelmembran, wie sie für Mitochondrien typisch ist, aufwiesen. Auch Glees und Gopinath (1973), Spoerri und Glees (1973), Glees et al. (1974), Gopinath und Glees (1974) und Spoerri und Glees (1974) beschrieben das Vorkommen einer Doppelmembran, die die Pigmentmassen umgibt. In jüngster Publikation (Aloj Totaro und Pisanti, 1979) wird ebenfalls eine mögliche mitochondriale oder lysosomale Entstehung erörtert. Ihrer Meinung nach unterstützt die typische fingerprint- und lamelläre Form der Granula die Hypothese einer möglichen Ableitung von degenerierten Mitochondrienstrukturen.

Tabelle IV

Supposed origin	Characteristics present in electric lobes	Characteristics present in the rest of the encephalic mass
Mitochondrial	Double limiting membrane, fingerprint formations	Osmiophilic globular masses, presence of mitochondria very near, lamellae structures possible residues of mitochondrial crests
Lysosomial	Lipidic aggregate, vacuolization and internal ultrastructural complexity increasing with the aging process	Vacuolization and internal ultrastructural complexity increasing with the aging process

'Characteristics observed in "Torpedo M." in favour of the hypothesis on the mitochondrial and lysosomic genesis of lipofuscin', nach Aloj Totaro und Pisanti (1979)

Auch unsere Bilder zeigen, wie in Abb. 3 ersichtlich, einzelne CLB, die von einer Doppelmembran begrenzt werden. So kann in der Tat eine mögliche Transformation von Mitochondrien bis zu den CLB vermutet werden.

Zur biochemischen Problematik der NCL

Während bei den Gangliosidosen sowohl das Speichermaterial als auch der zugrundeliegende Enzymdefekt aufgedeckt werden konnten, ist die Erforschung der NCL bis heute nicht so erfolgreich gewesen. Man kennt weder die chemische Natur der gespeicherten Substanz, noch den Enzymmangel, der die Erkrankung verursacht. Wie wichtig aber die Aufklärung dieser Parameter ist, zeigt uns das Beispiel der inzwischen identifizierten Thesaurismosen. Die Diagnose kann bei diesen Erkrankungen durch den Nachweis des Enzymdefektes erbracht werden, wobei die Enzymbestimmungen u.a. in Serum, Leukozyten und Fibroblastenkulturen durchgeführt werden. Auf diese Weise können klinisch unauffällige heterozygote Genträger erfaßt werden, indem sie eine verminderte Enzymaktivität zeigen. Die Enzymbestimmung der durch Amniozentese gewonnenen Amnionzellen - nach deren Anzüchtung - läßt bereits eine intrauterine Diagnosestellung zu.

Bei der NCL ist, wie oben erwähnt, eine Enzymbestimmung noch nicht möglich. Die noch ungeklärte Zusammensetzung des gespeicherten Materials und der noch unbekannte Enzymdefekt veranlaßte jedoch viele Untersucher, biochemische Analysen durchzuführen. So gelang es Armstrong et al. (1974 a), den Mangel von Leukozytenperoxidase (Myeloperoxidase) in Patienten mit infantiler und juveniler NCL nachzuweisen. Weitere Literaturstellen (Armstrong et al., 1974 b, c und 1975) teilten denselben Enzymdefekt in Geweben wie Gehirn, Leber, Nieren, Schilddrüse, Glandula parotis und Glandula submaxillaris und ebenfalls in einer dominant vererbten adulten Form der NCL mit. Doch gibt es gegensätzliche Meinungen zu diesen Befunden, denn von zahlreichen Autoren konnte die reduzierte Enzymaktivität nicht bestätigt werden (Patel et al., 1974; Anzil et al., 1975; Clausen und Jensen, 1975; Pronk und Koster, 1976; Pilz und Goebel,

1977). Auch Pilz, Schwendemann und Goebel (1978) war es nicht möglich, signifikante Unterschiede in der Myeloperoxidaseaktivität bei normalen Kontrollpersonen im Vergleich zu Patienten mit juveniler NCL festzustellen, obwohl sie diverse Untersuchungsmethoden anwandten. Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß die Bestimmung der Peroxidaseaktivität in Leukozyten keine diagnostische Möglichkeit für die NCL beinhaltet.

Diagnostische Bedeutung von Organbiopsien

Solange die Forschung keine neuen Erkenntnisse ans Licht gebracht hat, kommt somit nur dem Nachweis der autofluoreszierenden Lipopigmente mit den typischen ultrastrukturellen Residualkörperchen in Skelettmuskel-, peripheren Nerven-, Haut- oder Rektumbiopsien eine diagnostische Bedeutung zu. Schon Landing und Freimann (1957) sowie Nakai und Landing (196o) sahen in der Rektumbiopsie eine Möglichkeit, bei Neurolipidosen zur richtigen Diagnose zu finden, und viele Autoren unterstützten diese Ansicht (Landing und Rubinstein, 1962; Roizin et al., 1962; Bodian und Lake, 1963; Martin et al., 1963; Andermann et al., 1964; Fawcett et al., 1966; Sloff, 1966; Brett und Berry, 1967; Adachi et al., 1969; Elsner und Prensky, 1969; Kamoshita und Landing, 197o; Duckett et al., 1974). Auch histologische Untersuchungen der Appendix (Van Haelst und Gabreels, 1972; Carpenter et al., 1972; Rapola und Haltia, 1973; Martin und Martin, 1973) eignen sich zur Diagnosesicherung der NCL.

Martin und de Groote (1974), Arsénio - Nunes und Goutières (1975), Farrell und Sumi (1977) und Martin und Ceuterick (1978) konnten anhand von Hautbiopsien typische Befunde für die NCL aufdecken.

Markesbery et al. (1976) zeigte bei zwei Patienten, die an der spätinfantilen Form der NCL erkrankt waren, daß die charakteristischen CLB auch in Lymphozyten des peripheren Blutes ultrastrukturell nachgewiesen werden können. Besonders bemerkenswert ist hierbei die weitere Beobachtung, daß bei neurologisch unauffälligen Angehörigen dieser Patienten in einem hohen Pro-

zentsatz der Lymphozyten tubuläre zytoplasmatische Einschlüsse vorhanden waren.

Formen der elektronenmikroskopischen Residualkörperchen bei der NCL

Bei Schwendemann et al. (1978) findet sich eine Aufstellung der verschiedenen ultrastrukturellen Muster der akkumulierten Lipopigmentkörperchen, die außer dem "typischen" Lipofuszin (Zeman et al., 197o; Dekaban und Herman, 1974) beschrieben wurden. Die charakteristischste Form haben die von Duffy et al. (1968) entdeckten "curvilinear bodies", die auch wir in unseren Beobachtungen überall in den Rindenneuronen gesehen haben. Mit dieser Beschreibung sind folgende Varianten identisch: "multiloculated lipid bodies" (Zeman und Donahue, 1963), "multilamellar cytosomes" (Gonatas et al., 1968; Elfenbein und Cantor, 1969), "aggregates of smooth membranes" (Richardson und Bornhofen, 1968), "membranous cytoplasmic inclusions" (Herman et al., 1971), "granular osmiophilic deposits with membrane fragments" (Sluga und Gootz, 1966; Sluga und Majdetzki, 1967) und die "cytosomes with rectilinear profiles" (Carpenter et al., 1972).

Eine zweite Residualkörperchenform, die "fingerprint bodies", wurden erstmals von Suzuki et al. (1968) als "inclusions with fingerprint-like patterns" erwähnt und auch von Gonatas et al. (1969) beschrieben. Carpenter et al. (1977), die die Bezeichnung "Ceroid-Lipofuszinose" ablehnten und an deren Stelle "Batten - Kufs' disease" setzten, teilten die ultrastrukturellen Muster in vier Hauptformen ein:

1. curvilinear profiles
2. fingerprint profiles
3. rectilinear profiles
4. granular osmiophilic deposits

Ihrer Meinung nach korrelieren dabei spezielle elektronenmikroskopische Muster mit bestimmten Krankheitsformen, wie die folgende Tabelle V zeigt:

Tabelle V

Subtypes of Batten - Kufs Disease (Carpenter et al., 1977)

Age at onset	Characteristic ultrastructure	Eponym
Infantile	Granular osmiophilic deposits	Santavuori
late infantile	curvilinear or fingerprint profiles	Jansky - Bielschowsky
Juvenile	fingerprint profiles or granular osmiophilic deposits	Spielmeyer - Vogt
Adolescent-adult	fingerprint profiles or granular osmiophilic deposits	Kufs

Schon früher war von einigen Autoren der Versuch gemacht worden, eine enge Korrelation von Ultrastruktur und klinischer Unterform der NCL zu beweisen. So ordneten Gonatas et al. (1968) und Elfenbein und Cantor (1969) die curvilineären Strukturen der spätinfantilen Form der NCL zu. Herman et al. (1971) unterstützten diese Meinung. Andererseits sollten die Fingerabdruckprofile charakteristisch für die juvenile Form der NCL sein. Viele Autoren lehnten jedoch diese enge Beziehung zwischen Ultrastruktur und Krankheitsform ab (Zeman et al., 197o; Goebel, 1975 u.a.), da beide Muster einzeln oder kombiniert in jeder Form der NCL auftreten können (Herman et al., 1971; Carpenter et al., 1972; Towfighi et al., 1973; Dekaban und Herman, 1974).

Die Hypothese, daß ein Transformationsprozeß von einem Muster in ein anderes während des Krankheitsverlaufs durchgemacht wird (Gonatas et al., 1963; Sluga und Majdetzki, 1967; Seitelberger et al., 1968), konnte auch widerlegt werden, als Vergleiche zwischen Biopsie- und Autopsiematerial ein und desselben Patienten unveränderte ultrastrukturelle Formen der Lipopigmentkörperchen zeigten (Donahue et al., 1967; Duffy et al., 1968; Gambetti, 197o; Zeman et al., 197o; Herman et al., 1971, Towfighi et al., 1973).

Goebel (1975) war schließlich der Meinung, daß folgende drei Faktoren die Ultrastruktur der Zytosomen beeinflussen:

1. die Zellart
2. das Alter der Zytosomen und ihrer zellulären Träger
3. die normale Variationsbreite der Zytosomenstrukturen.

Auch in ihrer jüngsten Publikation befassen sich Goebel et al. (1979) noch einmal mit derselben Problematik:

a) Variationsbreite der Feinstruktur der Residualkörperchen
b) Korrelation zwischen der Feinstruktur der Residualkörperchen und der befallenen Zellarten
c) Korrelation zwischen der Feinstruktur der Residualkörperchen und den klinisch definierten Unterformen der NCL.

Die Autoren unterscheiden dabei zwischen a) curvilineären, b) fingerprint, c) gemischt curvilineären - fingerprint, d) granulären, e) membranösen und lamellären, f) granulär - membranösen und granulär - lamellären und g) gemischt curvilineären - lamellären Körperchen. Praktisch alle untersuchten Gewebe und Zelltypen zeigen eine Akkumulation der Residualkörperchen, wobei jedoch die einzelnen Feinstrukturformen eine unterschiedliche Verteilung aufweisen; so können z.B. im Skelettmuskel nur curvilineäre Profile gefunden werden.

Eine Unterscheidung zwischen den klinischen Untertypen Jansky - Bielschowsky und Spielmeyer - Sjögren ist ultrastrukturell möglich, da in der ersten Form, identisch den Befunden bei unseren Beobachtungen, fast ausschließlich curvilinear bodies vorhanden sind, während sich die Residualkörperchenultrastruktur bei der Spielmeyer - Sjögren Form weitaus variabler darstellt, indem fingerprint-, curvilineäre, lamelläre, granuläre Muster und eine Mischung all dieser Strukturen gezeigt werden können. Goebel et al. betonen aber, daß die Unterscheidungsmöglichkeit nur quantitativer und nicht qualitativer Natur sei, weil sowohl in der Jansky - Bielschowsky, als auch in der Spielmeyer - Sjögren Form curvilineäre, fingerprint und granuläre Residualkörperchen vorkommen.

Experimentelle Speicherungsdystrophie

Die CLB sind nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch im peripheren Nervensystem, in der Muskulatur und der Haut sowie in viszeralen Organen festgestellt worden. Sie scheinen nahezu pathognomonisch für die Ceroid-Lipofuszinose zu sein, wurden jedoch auch in der Retina und im Skelettmuskel bei Intoxikationen mit Chloroquin (Ramsey und Fine, 1972; Klinghardt, 1974) gesehen und in neuronalen Gewebekulturen, die LSD ausgesetzt waren, experimentell erzeugt (Roizin et al., 1974). Klinghardt (1974) führte tierexperimentelle Untersuchungen mit Chloroquin durch, um die licht- und elektronenmikroskopische Natur der auf diese Weise erzeugten neuronalen Speicherungsdystrophie zu ergründen. Die histopathologischen, pathogenetischen und ätiologischen Befunde dieser experimentellen Nervenzellspeicherung mit Ganglienzellveränderungen legten die Vermutung nahe, daß eine Verwandtschaft zwischen der neuronalen Speicherungsdystrophie durch Chloroquin und den verschiedenen genetisch bedingten Speicherkrankheiten besteht. Die Ursache für diese Verwandtschaft liegt in dem lysosomalen Krankheitsprinzip. Während bei den natürlichen Speicherkrankheiten Defekte einzelner lysosomaler Enzyme krankheitsverursachend wirken, wird andererseits ein genereller Mangel lysosomaler Enzyme durch Chloroquin imitiert. Dabei sollen sich die Lysosomen, die als intrazellulärer Angriffsort des Chloroquins gelten (De Duve,1968; Allison, 1968; Weissmann, 1969 u.a.), mit dem Pharmakon anreichern, wodurch eine dosisabhängige Membranstabilisierung bewirkt wird, die möglicherweise auch den Substratcharakter der Membranen für Enzyme des regulären Phospholipidabbaues (Lüllmann et al., 1973) verändert.

Der medikamentös bedingte Speicherprozeß schädigt vor allem die nicht regenerierbaren Ganglienzellen. Das von Klinghardt beschriebene elektronenmikroskopische Bild zeigte eine Vielfalt von verschiedenen Speicherkörperchen, die zumeist eine einfache oder periodische, konzentrische (wie bei der infantilen afI) oder planparallele (wie beim Gargoylismus) membranöse Schichtung aufwiesen und von einer Einheitsmembran umhüllt wur-

den. Neben den konzentrisch oder planparallelen geschichteten membranösen Körperchen fanden sich auch ausgedehnte curvilineäre und spärlich membranös geschichtete Anteile, die an das Speichermaterial mancher Formen neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erinnerten.

Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Differentialdiagnose der einzelnen Speicherkrankheiten

Zum Schluß unserer Ausführungen über die NCL erscheint es uns wichtig, auf die Rolle der elektronenmikroskopischen Untersuchungen bei der Identifikation der Stoffwechselkrankheiten kurz hinzuweisen.

Die besondere Bedeutung der ultrastrukturellen Untersuchung in der Diagnostik von Speicherkrankheiten steht heute außer Diskussion. Die Elektronenmikroskopie erlaubt - wie wir gesehen haben - die Unterscheidung zwischen Gangliosidosen und Ceroid-Lipofuszinosen, aber auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen spielt sie eine besonders wichtige Rolle.

Am Beispiel der Glykogenose (Typ II, Pompesche Krankheit) konnte ultrastrukturell gezeigt werden, daß das Glykogen sich in diskreten, membrangebundenen Strukturen, die als Lysosomen identifiziert wurden, anhäuft (Baudhuin et al., 1975). Anhand dieser Befunde stellte Hers (1965) seine Theorie über die lysosomalen Speicherkrankheiten auf, die durch ein defektes, in den primären Lysosomen lokalisiertes Enzym verursacht werden, was wiederum eine Anhäufung sekundärer Lysosomen (Residualkörperchen) mit unverdautem, enzymspezifischem Substrat hervorruft. Jedoch kann nicht jeder Speicherkrankheit ein Defekt eines lysosomalen Enzyms zugeordnet werden, aber auch in Fällen ohne nachgewiesenen Enzymmangel ist eine Überlastung des lysosomalen Systems charakteristisch, die sich in einer veränderten, zum Teil spezifischen ultrastrukturellen Erscheinungsform der Lysosomen widerspiegelt. Somit erklärt sich die besondere Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Diagnostik und Differenzierung der einzelnen Speicherkrankheiten, wie u.a. der

Gaucher-, Niemann - Pick-, Tay - Sachs-Krankheit, der Mucopolysaccharidose, der metachromatischen Leukodystrophie und der NCL.

Der 1882 von Gaucher beschriebenen, autosomal rezessiv vererbten Krankheit liegt eine unterschiedliche Aktivitätsverminderung der Glucosylceramidase (Brady et al., 1965) zugrunde, die zu einer abnormen Zerebrosidablagerung sowohl in den Ganglienzellen des Gehirns, als auch im retikulo-histiozytären Zellsystem (Leber, Milz, Knochenmark) mit Auftreten typischer Speicherzellen und einer starken Hepato- und Splenomegalie führt. Die Ultrastruktur der Gaucher-Zellen, die lichtmikroskopisch als hypertrophierte Histiozyten erscheinen, ist schon oft beschrieben worden (De Marsh und Kautz, 1957; Roos et al., 1961; Fisher und Reidbord, 1962; Jordan, 1964; Lee et al., 1967; Adachi et al., 1967; Hibbs et al., 197o). Das Zytoplasma enthält spindel- oder zapfenförmige, membrangebundene Einschlußkörperchen, in denen zahlreiche schmale, tubuläre Strukturen sichtbar werden, die parallel zur Achse der Einschlüsse ausgerichtet sind (Brady und King, 1973). Die saure Phosphatase ist in den Gaucher-Zellen stark erhöht, speziell in den Einschlüssen. Es handelt sich also bei den zytoplasmatischen Körperchen um äußerst ausgedehnte Lysosomen, in denen die tubulären Elemente Glucocerebrosidkomplexen entsprechen (Hibbs et al., 197o). Bei der Mucopolysaccharidose (u.a. Hurler Syndrom) ist die Aktivität des lysosomalen Enzyms L - Iduronidase vermindert (Bach et al., 1972), so daß es zu einer Anhäufung der von anderen Exoenzymen bereits teildegradierten Mucopolysacchariden in den Lysosomen kommt. Die Lysosomen sind ultrastrukturell gekennzeichnet durch parallele Lamellen, die gewöhnlich senkrecht zur begrenzenden Membran angeordnet sind. Diese charakteristischen lamellären Einschlüsse wurden "zebra bodies" genannt (Aleu et al., 1965).

Die Niemann - Pick Erkrankung ist charakterisiert durch die Anhäufung von Sphingomyelin in verschiedenen Geweben, einschließlich des Gehirns, infolge eines Sphingomyelinase-Defektes. Das ultrastrukturelle Bild läßt ausgeweitete Lysosomen

erkennen mit ungeordneten, dichten Lipidlamellen, die durch klare, elektronen-"leere" Zonen getrennt werden (Tanaka et al., 1963; Luse, 1967). Die Ultrastruktur der Niemann - Pick-Zellen wurde von vielen Autoren untersucht (Lynn und Terry, 1964; Roos et al., 1961; etc.). Lejeune et al. (1973) unterschieden folgende vier Einschlußkörperchenformen: Typ A - homogene elektronendichte Einschlüsse ohne detaillierte Struktur, Typ B - ähnliche Einschlußkörperchen mit vielen, kleinen Vesikeln, Typ C - konzentrisch ausgerichtete lamelläre Einschlüsse, Typ D - etwas flockiges Material enthaltende, vakuoläre Einschlüsse. Auch Wallace et al. (1965) sprachen von konzentrisch angeordneten lamellären Strukturen, den MCB ähnlich, jedoch lockerer angeordnet als diese (Kamoshita et al., 1969; Anzil et al., 1973).

Der Mangel des lysosomalen Enzyms Arylsulfatase A ruft bei der metachromatischen Leukodystrophie eine Akkumulation von Sulfatiden hervor (Austin et al., 1965; Austin et al., 1973). Im Gehirn werden typische Einschlüsse in den Neuronen, den Gliazellen und in den Phagozyten gefunden, denn die mit Sulfatid beladenen Lysosomen nehmen ein eigentümliches Aussehen an, das spezifisch zu sein scheint (Anzil et al., 1973; Grégoire et al., 1966). Die Lipide sind regelmäßig als prismatische Strukturen gestaffelt, die an ein Grätenstich-Muster (herring-bone pattern) erinnern. Die Einschlußkörperchen werden von einer Membran umgeben und enthalten saure Phosphatase, wodurch ihre lysosomale Natur bewiesen ist (Johannessen, 1978).

Wie schon oben erwähnt, lassen sich bei der Tay - Sachs Erkrankung die MCB nachweisen, und anhand unserer Beispiele, zusammen mit vielen anderen Befunden in der Literatur, können die CLB und die fingerprint bodies als Charakteristikum für die NCL bezeichnet werden.

Grundsätzlich spielt also die Elektronenmikroskopie gemeinsam mit der Enzymologie eine wichtige Rolle für die Identifikation und das Verständnis der metabolischen Krankheiten. Auf die ausführlichen elektronenmikroskopischen Beschreibungen von

Rêsibois et al. (197o), Hers und Van Hoof (1973) und Johannessen (1978) sei hier hingewiesen.

V. Zusammenfassung

Die relativ seltene neuronale Ceroid-Lipofuszinose nimmt eine eigene Stellung unter den cerebralen Stoffwechselstörungen ein und muß als selbständige Krankheitsform neben den Gangliosidosen innerhalb der sog. "amaurotischen familiären Idiotien" gesehen werden. Eine biochemische Ursache für die Erkrankung konnte bisher nicht gefunden werden, wodurch der morphologischen Untersuchung eine ganz besondere Bedeutung zukommt. Die Akkumulation der autofluoreszierenden Lipopigmente führt zur lichtmikroskopisch nachweisbaren Ballonierung der befallenen Neurone und Zellelemente. Diesem Befund entspricht elektronenmikroskopisch das Auftreten charakteristischer Residualkörperchen (z.B. curvilinear oder fingerprint bodies), die saure Phosphatase enthalten und stellenweise membrangebunden sind (lysosomale Erkrankung). Neben den üblicherweise beschriebenen feingranulären Einschlüssen werden in der Literatur in einigen Fällen eigenartige, schollig-amorphe Ablagerungen erwähnt, die den Namen "Myoklonuskörperchen vom Proteintyp" erhielten und die vorwiegend in den thalamischen und subthalamischen Kerngebieten beobachtet wurden. Über die morphologische Zusammensetzung dieser spezifischen Ablagerungsform ist wenig bekannt.

In dieser Arbeit werden zwei eigene Beobachtungen beschrieben, die auf Grund der klinischen, biochemischen, histologischen und ultrastrukturellen Befunde der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (Typ Jansky - Bielschowsky) zuzuordnen sind.

Neben den curvilineären Strukturen in den Rindenneuronen fanden sich in beiden Fällen im Nucleus subthalamicus die sog. Myoklonuskörperchen. Die elektronenmikroskopische Untersuchung konzentrierte sich besonders auf diese speziellen Körperchen, und die Befunde wurden mit Mitteilungen aus der Literatur verglichen. Die Myoklonuskörperchen sind ultrastrukturell aufge-

baut aus a) den typischen curvilineären Profilen, b) einer extrem elektronendichten Matrix und c) dicht gelagerten, fingerprint-ähnlichen Lamellen. Das fast ausschließliche Auftreten dieser Körperchen in bestimmten Kerngebieten legt die Vermutung nahe, daß der Zellmetabolismus der befallenen Zellart für ihr Vorkommen verantwortlich ist.

In der Diskussion wird außerdem auf die Frage der gespeicherten Pigmente (Ceroid-Lipofuszin), der Genese der intrazerebralen Ablagerungen einschließlich der Myoklonuskörperchen und der biochemischen Problematik eingegangen. Auf die besondere praktische Bedeutung der extrazerebralen Organbiopsien für die Diagnostik und insbesondere auf die wichtige Rolle der elektronenmikroskopischen Untersuchung bei allen Stoffwechselerkrankungen, speziell der Speicherkrankheiten, wird schließlich hingewiesen.

VI. Literaturverzeichnis

ADACHI, M., WALLACE, B.J., SCHNECK, L., VOLK, B.W.: Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease. Arch. Path. 83, 513-526 (1967)

ADACHI, M., VOLK, B.W., SCHNECK, L., TORRI, J.: Fine structure of the myenteric plexus in various lipidoses. Arch. Path. 87, 228-241 (1969)

ALEU, F.P., TERRY, R.D., ZELLWEGER, H.: Electron microscopy of two cerebral biopsies in gargoylism. J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 3o4-317 (1965)

ALLISON, A.C.: Effects of drugs and toxic agents on lysosomes. In: The interaction of drugs and subcellular components in animal cells. London: P.N. Campbell 1968

ALOJ TOTARO, E., PISANTI, F.A.: Preliminary observations at the electron microscope on the presence of neuronal lipofuscin in "Torpedo M.". Acta Neurol. (Napoli) N.S. 34, 322-33o (1979)

ANDERMANN, F., FAWCETT, J., OWEN, H.F.: The role of rectal biopsy in neuropathological diagnosis. Trans. Amer. neurol. Ass. 89, 4o-43 (1964)

ANZIL, A.P., BLINZINGER, K., HARZER, K., REITHER, M., ZIMMERMANN, G.: Cytosome morphology and distribution of generalized ceroid-lipofuscinosis in a twenty-eight month old boy with normal myeloperoxidase activity. Neuropädiatrie 6, 259-283 (1975)

ANZIL, A.P., BLINZINGER, K., MARTINIUS, J.: Ultrastructure of storage materials in metachromatic leukodystrophy, peripheral neuropathy and in rabbit tissues after sulfatide application with special reference to pleated lamellar systems. J. Microscopie 18, 173 (1973)

ANZIL, A.P., BLINZINGER, K., MEHRAEIN, P., DOZIC, S.: Niemann - Pick disease type C: Case report with ultrastructural findings. Neuropädiatrie 4, 2o7-225 (1973)

ARMSTRONG, D., DIMMITT, S., BOEHME, D.H., LEONBERG, S.C., VOGEL, W.: Leukocyte peroxidase deficiency in a family with a dominant form of Kufs' disease. Science 186, 155-156 (1974 c)

ARMSTRONG, D., DIMMITT, S., VAN WORMER, D.E.: Studies in Batten disease. I. Peroxidase deficiency in granulocytes. Arch. Neurol. 3o, 114-152 (1974 a)

ARMSTRONG, D., VAN WORMER, D.E., DIMMITT, S., BARBER, D., NEVILLE, H.: Tissue peroxidase deficiency of brain and viscera in Batten's disease. Trans. Am. Soc. Neurochem. 5, 135 (1974 b)

ARMSTRONG, D., VAN WORMER, D.E., NEVILLE, H., DIMMITT, S., CLINGAN, F.: Thyroid peroxidase deficiency in Batten - Spielmeyer - Vogt disease. Arch. Path. 99, 43o-435 (1975)

ARSÉNIO-NUNES, M.L., GOUTIÈRES, F.: An ultramicroscopic study of the skin in the diagnosis of the infantile and late infantile types of ceroid-lipofuscinosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 38, 994-999 (1975)

AUSTIN, J.H.: Studies in metachromatic leukodystrophy. Arch. Neurol. 28, 258-264 (1973)

AUSTIN, J., ARMSTRONG, D., SHEARER, L.: Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. V. The nature and significance of low sulfatase activity: a controlled study of brain, liver and kidney in four patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). Arch. Neurol. 13, 593-614 (1965)

BACh, G., FRIEDMAN, R., WEISSMANN, B., NEUFELD, E.F.: The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of α-L-iduronidase. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 69, 2o48 (1972)

BATTEN, F.E.: Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family. Trans. ophthal. Soc. U.K. 23, 386-39o (19o3)

BATTEN, F.E.: Family cerebral degeneration with maculae change (so-called juvenile form of amaurotic idiocy). Quart. J. Med. 7, 444-454 (1914)

BAUDHUIN, P., HERS, H.G., LOEB, H.: An electron microscopic and biochemical study of type II glycogenosis. Lab. Invest. 13, 1139-1152 (1964)

BENZ, U.U., PEIFFER, J., SCHLOTE, W.: Morphologische und biochemische Untersuchungen über einen Fall von juveniler amaurotischer Idiotie (neuronale Ceroid-Lipofuszinose). Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 427-432 (1971)

BIELSCHOWSKY, M.: Über spätinfantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 5o, 7-29 (1913/14)

BODIAN, M., LAKE, B.D.: The rectal approach to neuropathology. Brit. J. Surg. 5o, 7o2-714 (1963)

BOEHME, D.H., ARMSTRONG, D., FORDICE, M.W., VOGEL, W.: A dominant form of adult ceroid lipofuscinosis (Kufs' disease) with leukocyte peroxidase deficiency. Abstr. p. 36. Proc. VIIth Int. Cong. Neuropath. Budapest 1974, Excerpta Medica Amsterdam (1975)

BOEHME, D.H., COTTRELL, J.C., LEONBERG, S.C., ZEMAN, W.: A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain 94, 745-76o (1971)

BORST, M.: Pathologische Histologie. 1. Aufl. Vogel, Leipzig 1922

BRADY, R.O., KANFER, J.N., SHAPIRO, D.: Metabolism of glucocerebrosides: II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. Biochem. Biophys. Res. Commun. 18, 221-225 (1965)

BRADY, R.O., KING, F.M.: Gaucher's disease. In: Hers H.G., Van Hoof, F. (eds.): Lysosomes and storage diseases. pp. 381-394, Academic Press New York - London 1973

BRETT, E.M., BERRY, C.L.: Value of rectal biopsy in paediatric neurology: Report of 165 biopsies. Brit. med. J. 3, 4oo-4o3 (1967)

CARPENTER, S., KARPATI, G., ANDERMANN, F.: Specific involvement of muscle, nerve and skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocy. Neurology (Minneap.) 22, 17o-186 (1972)

CARPENTER, S., KARPATI, G., ANDERMANN, F., JACOB, J.C., ANDERMANN, E.: The ultrastructural characteristics of the abnormal cytosomes in Batten - Kuf's disease. Brain 1oo, 137-156 (1977)

CLAUSEN, J., JENSEN, G.E.: Acid proteinase and peroxidase activity in Spielmeyer - Vogt's syndrome (Batten's syndrome or Stengel's syndrome). Clin. Chim. Acta 65, 283-289 (1975)

De BAQUE, C.M., POLLACK, M.A., SUZUKI, K.: Late infantile neuronal storage disease with curvilinear bodies. Systemic pathologic features. Arch. Pathol. Lab. Med. 1oo, 139-144 (1976)

De DUVE, C.: Lysosomes as targets for drugs. In: The interaction of drugs and subcellular components in animal cells. P.N. Campbell London 1968

DEKABAN, A.S., HERMAN, M.M.: Childhood, juvenile and adult cerebral lipidoses. Are these different nosological entities? Arch. Pathol. 97, 65-73 (1974)

De MARSH, Q.B., KAUTZ, J.: The submicroscopic morphology of gaucher cells. Blood 12, 324-335 (1957)

DONAHUE, S., ZEMAN, W., WATANABE, I.: Electron microscopic observations in Batten's disease. In: Aronson S.M., Volk B.W. (eds.): Inborn disorders of sphingolipid metabolism. pp. 3-22, Pergamon Press Oxford - New York 1967

DUCKETT, S., CRACCO, J., LUBLIN, F., SCOTT, T.: Electron microscopical diagnosis of lipidosis with the use of rectal biopsy. Amer. J. Dis. Child 127, 7o4-7o5 (1974)

DUFFY, P.E., KORNFELD, M., SUZUKI, K.: Neurovisceral storage disease with curvilinear bodies. J. Neuropath. exp. Neurol. 27, 351-37o (1968)

DUNCAN, D., HILD, W.: Mitochondrial alterations in cultures of the central nervous system as observed with the electron microscope. Z. Zellforsch. 51, 123-135 (196o)

ELFENBEIN, I.B., CANTOR, H.E.: Late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes: An electron microscopic study. J. Pediat. 75, 253-264 (1969)

ELLEDER, M.: Nature and origin of the protein myoclonic bodies (spheroid inclusions) in neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: Jellinger, K., Gross, H. (eds.): Aktuelle Probleme der Neuropathologie Bd. 2, pp. 53-56, 5. Donausymposium für Neuropathologie, Wien 1975

ELLEDER, M.: A histochemical and ultrastructural study of stored material in neuronal ceroid-lipofuscinosis. Virchows Arch. B Cell Path. 28, 167-178 (1978)

ELSNER, B., PRENSKY, A.L.: Ultrastructure of rectal biopsies in juvenile amaurotic idiocy. Neurology (Minneap.) 19, 834-84o (1969)

ESSNER, E., NOVIKOFF, A.B.: Human hepatocellular pigments and lysosomes. J. Ultrastr. Res. 3, 374-391 (196o)

FARRELL, D.F., SUMI, S.M.: Skin punch biopsy in the diagnosis of juvenil neuronal ceroid-lipofuscinosis. A comparison with leukocyte peroxidase assay. Arch. Neurol. 34, 39-44 (1977)

FAWCETT, J.S., ANDERMANN, F., WIGLESWORTH, F.W., SMITH, D.L.L.: On the natural history of late infantile cerebro-macular degeneration. Neurology (Minneap.) 16, 113o-1134 (1966)

FISHER, E.R., REIDBORD, H.: Gaucher's disease: Pathogenetic considerations based on electron microscopic and histochemical observations. Amer. J. Pathol. 41, 679-692 (1962)

FOREL, A.: Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und einiger Säugetiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirnuntersuchung. Arch. f. Psychiat. 7, 393-495 (1877) zit. n. Rafols J.A. u. Fox C.A. (1976)

FOIX, C., NICOLESCO, J.: Les Noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique. Masson et Cie., Paris (1925) zit. n. Rafols J.A. u. Fox C.A. (1976)

FRANK, A.L., CHRISTENSEN, A.K.: Localization of acid phosphatase in lipofuscin granules and possible autophagic vacuoles in interstitial cells of the guinea pig testis. J. Cell Biol. 36, 1-13 (1968)

GAMBETTI, P.: The multilamellar cytosome in late infantile amaurotic idiocy. J. Neuropath. exp. Neurol. 29, 138 (197o)

GEDIGK, P.: Zur Histochemie der Fremdkörperreaktionen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 39, 2o6-2o9 (1955)

GEDIGK, P.: Zur Kenntnis lipogener Pigmente. Verh. Dtsch. Ges. Path. 42, 43o-434 (1958)

GEDIGK, P., BONTKE, E.: Über den Nachweis von hydrolytischen Enzymen in Lipopigmenten. Z. Zellforsch. 44, 495-518 (1956)

GEDIGK, P., BONTKE, E.: Über die Enzymaktivität im Fremdkörpergranulationsgewebe. Virchows Arch. 33o, 538-568 (1957)

GEDIGK, P., PIOCH, W.: Über die formale Genese lipoider Pigmente. Untersuchungen mit Estern hochungesättigter Fettsäuren. Virchows Arch. 339, 1oo-135 (1965)

GEDIGK, P., TOTOVIĆ, V.: Lysosomen und Pigmente. Verh. Dtsch. Ges. Path. 6o, 64-94 (1976)

GERHARDT, L., REINHARDT, V.: Morphologische Befunde bei spätinfantiler amaurotischer Idiotie (Typ Bielschowsky). Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 837 (1971)

GLEES, P., GOPINATH, G.: Age changes in the centrally and peripherally located sensory neurons in rats. Z. Zellforsch. 141, 285-298 (1973)

GLEES, P., HASAN, M.: Lipofuscin in neuronal aging and diseases. Thieme, Stuttgart 1976

GLEES, P., HASAN, M., SPOERRI, P.E.: Mitochondrial genesis of lipofuscin evidence based on electron microscopic studies of the brain, heart and neuronal tissue culture. J. Physiol. 239, 87 (1974)

GOEBEL, H.H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nervensystem und an der Muskulatur bei den neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen des Menschen. Habilitationsschrift, Göttingen 1975

GOEBEL, H.H., ZEMAN, W., PATEL, V.K., PULLARKAT, R.K., LENARD, H.G.: On the ultrastructural diversity and essence of residual bodies in neuronal ceroid-lipofuscinosis. Mechanism of Ageing and Development 1o, 53-7o (1979)

GOESSNER, W.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag O. Heidenreich und G. Siebert: Neue Methoden zur Untersuchung von Lipofuszin. Verh. Dtsch. Ges. Path. 39, 193-199 (1955)

GOLDFISCHER, S., VILLAVERDE, H., FORSCHIRM, R.: The demonstration of acid hydrolase, thermostable reduced diphosphopyridine nucleotide tetrazolium reductase and peroxidase activities in human lipofuscin pigment granules. J. Histochem. Cytochem. 14, 641-652 (1966)

GONATAS, N.K., GAMBETTI, P., BAIRD, H.: A second type of late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes. J. Neuropath. exp. Neurol. 27, 371-389 (1968)

GONATAS, N.K., GAMBETTI, P., TUCKER, S.H., EVANGELISTA, I., BAIRD, H.W.: Cytoplasmic inclusions in juvenile amaurotic idiocy. J. Pediat. 75, 796-8o5 (1969)

GOPINATH, G., GLEES, P.: Mitochondrial genesis of lipofuscin in the mesencephalic nucleus of the V nerve of aged rats. Acta anat. 89, 14-2o (1974)

GRÉGOIRE, A., PÉRIER, O., DUSTIN, P.: Metachromatic leukodystrophy. An electron microscopic study. J. Neuropath. exp. Neurol. 25, 617-636 (1966)

HAGBERG, B., HALTIA, M., SOURANDER, P., SVENNERHOLM, L., EEG-OLOFSSON, O.: Polyunsaturated fatty acid lipidosis. Infantile form of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. I. Clinical and morphological aspects. Acta paediat. scand. 63, 753-763 (1974)

HAGBERG, B., SOURANDER, P., SVENNERHOLM, L.: Late infantile progressive encephalopathy with disturbed polyunsaturated fat metabolism. Acta paediat. scand. 57, 495-499 (1968)

HALTIA, M., RAPOLA, J., SANTAVUORI. P.: Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Histological and electron microscipic studies. Acta Neuropath. 26, 157-17o (1973)

HANNOVER, A: Mikroskopische Undersögelser af Nervensystemet. Kgl. Danske Videns Kabernes Selskabs Naturv. og. Math. Afh. Copenhagen 1o, 1,112 (1842)

HERMAN, M.M., RUBINSTEIN, L.J., McKHANN, G.M.: Additional electron microscopic observations on two cases of Batten - Spielmeyer - Vogt disease (neuronal ceroid lipofuscinosis). Acta Neuropath. 17, 85-1o2 (1971)

HERS, H.G.: Inborn lysosomal diseases. Gastroenterology 48, 625-633 (1965)

HERS, H.G., Van HOOF, F. Lysosomes and storage diseases. Academic Press New York - London 1973

HIBBS, R.G., FERRANS, V.J., CIPRIANO, P.R., TARDIFF, K.J.: A histochemical and electron microscopic study of gaucher cells. Arch. Path. 89, 137-153 (197o)

HIGIER, H.: Weiteres zur Klinik der Tay - Sachs' schen familiären paralytisch-amaurotischen Idiotie. Neurol. Zbl. 2o, 843-851 (19o1)

JANSKY, J.: Über einen noch nicht beschriebenen Fall der familiären amaurotischen Idiotie mit Hypoplasie des Kleinhirns. Sbornik lekarsyk, IX. Jahrg., Heft 3 Ref. Z. Erforsch. Behandl. jugendl. Schwachsinns 3, 86-88 (19o9/1o)

JOHANNESSEN, J.V.: Electron microscopy in human medicine. Vol. 2. Cellular pathobiology. Metabolic and storage diseases. McGraw - Hill Intern. Book Comp. New York 1978

JOOSTEN, E., GABREELS, F., STADHOUDERS, A., BOLMERS, D., GABREELS-FESTEN, A.: Involvement of sural nerve in neuronal ceroid-lipofuscinoses: Report of two cases. Neuropädiatir 4, 98-11o (1973)

JORDAN, S.W.: Electron microscopy of Gaucher cells. Exp. Mol. Pathol. 3, 76-85 (1964)

KAJIHARA, H., TOTOVIČ, V., GEDIGK, P.: Zur Ultrastruktur und Morphogenese des Ceroidpigmentes. I. Fettphagocytose und Bildung von lipidhaltigen Lysosomen in den Kupfferschen Sternzellen der Rattenleber nach intravenöser Injektion hochungesättigter Lipide. Virchows Arch. B Zellpath. 19, 221-237 (1975 a)

KAJIHARA, H., TOTOVIČ, V., GEDIGK, P.: Zur Ultrastruktur und Morphogenese des Ceroidpigmentes. II. Spätveränderungen der Lysosomen in Kupfferschen Sternzellen der Rattenleber nach Phagocytose hochungesättigter Lipide. Virchows Arch. B Zellpath. 19, 239-254 (1975 b)

KAMOSHITA, S., ARON, A.M., SUZUKI, K., SUZUKI, K.: Infantile Niemann - Pick disease. A chemical study with isolation and characterization of MCB and myelin. Am. J. Dis. Child. 117, 379-394 (1969)

KAMOSHITA, S., LANDING, B.H.: Ultrastructure of myenteric plexus in lipidoses of children: Further approach to a specific diagnosis by rectal biopsy. Paediat. Univ. Tokyo 18, 69-78 (197o)

KLENK, E.: Beiträge zur Chemie der Lipoidosen, Niemann - Picksche Krankheit und amaurotische Idiotie. Z. physiol. Chem. 262, 128-143 (1939/4o)

KLINGHARDT, G.W.: Experimentelle Schädigungen von Nervensystem und Muskulatur durch Chlorochin: Modelle verschiedenartiger Speicherdystrophien. Acta neuropath. 28, 117-141 (1974)

KODAMA, S.: Beiträge zur normalen Anatomie des Corpus Luysi beim Menschen. Arbeiten a.d. anat. Institute, Sendai 13, 221-254 (1928) zit. n. Rafols und Fox (1976)

KOPPANG, N.: Familiäre Glykosphingolipoidose des Hundes (juvenile amaurotische Idiotie). Ergebn. allg. Path. path. Anat. 47, 1-43 (1966)

KOPPANG, N.: Canine ceroid-lipofuscinosis - a model for human neuronal ceroid-lipofuscinosis and aging. Mechanisms of Ageing and Development 2, 421-445 (1973/74)

KUFS, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredo-familiären Grundlagen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 95, 169-188 (1925)

LAFORA, G.R.: Über das Vorkommen amyloider Körperchen im Innern der Ganglienzellen. Ein Beitrag zum Studium der amyloiden Substanz im Nervensystem. Virchows Arch. 2o5, 295-3o3 (1911)

LANDING, B.H., FREIMANN, D.G.: Histochemical studies on the cerebral lipidoses and other cellular metabolic disorders. Amer. J. Path. 33, 1-12 (1957)

LANDING, B.H., RUBINSTEIN, J.H.: Biopsy diagnosis of neurologic diseases in children, with emphasis on the lipidoses. In: Aronson, S.M., Volk, B.W. (eds.): Cerebral sphingolipidoses. A symposium on Tay - Sachs' disease and allied disorders. pp. 1-3 New York Academic Press 1962

LEE, R.E.,
BALCERAK, S.P.,
WESTERMAN, M.P.:
Gaucher's disease.
Amer. J. Med. 42, 891-898 (1967)

LEJEUNE, F.,
ALLAIN, J.P.,
COQ, D.L.,
TURPIN, F.:
La cellule de Niemann - Pick.
Aspects en cytologie optique et ultrastructurale.
Pathol. Biol. 21, 483-496 (1973)

LEVINE, A.S.,
LEMIEUX, B.,
BRUNNING, R.,
WHITE, J.G.,
SHARP, H.L.,
STADLAN, E.,
KRIVIT, W.:
Ceroid accumulation in a patient with progressive neurological disease.
Pediatrics 42, 483-491 (1968)

LILLIE, R.D.,
ASHBURN, L.L.,
SEBRELL, W.H.,
DAFT, F.S.,
LOWRY, J.V.:
Histogenesis and repair of the hepatic cirrhosis in rats produced on low protein diet and preventable with choline.
U.S. Publ. Health Rep. 57, 5o2-5o7 (1942)

LÜLLMANN, H.,
LÜLLMANN-RAUCH, R.,
WASSERMANN, O.:
Arzneimittel-induzierte Phospholipid-speicherkrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1616-1625 (1973)

LUSE, S.M.:
The fine structure of the brain and other organs in Niemann - Pick disease.
In: Volk B.W., Aronson S.M. (eds.): Inborn disorders of the sphingo-lipid metabolism.
pp. 93-1o5, Pergamon Press Oxford - New York - Paris 1967

LYNN, R.,
TERRY, R.D.:
Lipid histochemistry and electron microscopic in adult Niemann - Pick disease.
Amer. J. Med. 37, 987-994 (1964)

LUYS, J.:
Recherches sur le système nerveux cerebrospinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies.
J.B. Ballière et Fils, Paris (1865)
zit. n. Rafols,J.A. und Fox,C.A. (1976)

MARKESBERY, W.R.,
SHIELD, L. K.,
EGEL, R.T.,
JAMESON, H.D.:
Late-infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. An ultrastructural study of lymphocyte inclusions.
Arch. Neurol. 33, 63o-635 (1976)

MARTIN, J.J., CEUTERICK, C.: Morphological study of skin biopsy specimens: a contribution to the diagnosis of metabolic disorders with involvement of the nervous system. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 232-248 (1978)

MARTIN, J.J., De GROOTE, C.: Involvement of the skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocies (neuronal ceroid-lipofuscinoses). Path. Europ. 9, 263-272 (1974)

MARTIN, L.W., LANDING, B.H., NAKAI, H.: Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of diseases of infants and children. J. Pediat. 62, 197-2o2 (1963)

MARTIN, J.J., MARTIN, L.: Ultrastructural study of the appendix as a contribution to the diagnosis of juvenile amaurotic idiocy. Medikon 2, 165-168 (1973)

MAYOU, M.S.: Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in three members of a family. Trans. ophthal. Soc. U. K. 24, 142-145 (19o4)

MINAUF, M.: Die sogenannten amaurotischen Idiotien. Klinische, morphologische und biochemische Befunde als Grundlage einer zeitgemäßen Klassifikation. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1975

NAKAI, H., LANDING, B.H.: Suggested use of rectal biopsy in the diagnosis of neural lipidoses. Pediatrics 26, 225-228 (196o)

NISHIOKA, N., TAHATA, N., IIZUKA, R.: Histochemical studies on the lipopigments in the nerve cells. A comparison with the lipofuscin and ceroid pigment. Acta neuropath. 11, 174-181 (1968)

PATEL, V., KOPPANG, N., PATEL, B., ZEMAN, W.: p-phenylene-diamine-mediated peroxidase deficiency in English setters with neuronal ceroid-lipofuscinosis. Lab. Invest. 3o, 366-368 (1974)

PEARSE, A.G.E.: Histochemistry: Theoretical and Applied. 3rd edn. Little and Brown, pp. 573-582, Boston 1964

PILZ, H.,
GOEBEL, H.H.:
Peroxidase activity in the parotid gland in juvenile neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Neuropathol. Appl. Neurobiol. 3, 93-1o1 (1977)

PILZ, H.,
SCHWENDEMANN, G.,
GOEBEL, H.H.:
Diagnostic significance of myeloperoxidase assay in neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten - Vogt syndrome).
Neurology 28, 924-927 (1978)

PORTA, E.A.,
HARTROFT, W.S.:
Lipid pigments in relation to aging and dietary factors (lipofuscins).
In: Wolman (ed.): Pigments in Pathology, pp. 191-235. Academic Press New York - London 1969

PRONK, J.C.,
KOSTER, J.F.:
Leukocyte peroxidase in Spielmeyer - Vogt's disease.
Hum. Genet. 34, 73-76 (1976)

RAFOLS, J.A.,
FOX, C.A.:
The neurons in the primate subthalamic nucleus: A golgi and electron microscopic study.
J. Comp. Neur. 168, 75-112 (1976)

RAMSAY, M.S.,
FINE, B.S.:
Chloroquine toxicity in the human eye: histopathologic observations by electron microscopy.
Amer. J. Ophthalmol. 73, 229-235 (1972)

RAPOLA, J.,
HALTIA, M.:
Cytoplasmic inclusions in the vermiform appendix and skeletal muscle in two types of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Brain 96, 833-84o (1973)

RÊSIBOIS, A.,
TONDEUR, M.,
MOCKEL, S.,
DUSTIN, P.:
Lysosomes and storage diseases.
Int. Rev. exp. Path. 9, 93 (197o)

RICHARDSON, M.E.,
BORNHOFEN, J.H.:
Early childhood cerebral lipidosis with prominent myoclonus. Ultrastructural and histochemical studies of a cerebral biopsy.
Arch. Neurol. 18, 34-43 (1968)

ROIZIN, L.,
SCHNEIDER, J.,
WILLSON, N.,
LIU, J.C.,
MULLEN, C.:
Effects of prolonged LSD - 25 administration upon neurons of spinal cord ganglia tissue cultures.
J. Neuropathol. exp. Neurol. 33, 212-224 (1974)

ROIZIN, L.,
SLADE, W.,
HERMIDA, H.,
ASAO, H.:
Comparative histologic, histochemical and electron microscopic studies of rectal biopsies in a case of adult hereditary cerebro-macular degeneration.
In: Aronson S.M., Volk B.W. (eds.): Cerebral sphingolipidoses. A symposium on Tay - Sachs disease and allied disorders.
pp. 57-72, Academic Press New York 1962

ROOS, B.,
COTTIER, H.,
ROSSI, E.:
Elektronenoptische Beobachtungen bei Speicherkrankheiten.
Pathol. Microbiol. 24, 278-279 (1961)

RYAN, C.B.,
ANDERSON, R. McD.,
MENKES, J.H.,
DENNETT, X.:
Lipofuscin (ceroid) storage disease of the brain. Neuropathological and neurochemical studies.
Brain 93, 617-628 (197o)

SACHS, B.:
On arrested cerebral development with special reference to its cortical pathology. J. Nerv. Ment. Dis. 14, 541 (1887)

SAMORAJSKI, T.,
KEEFE, R.,
ORDY, J.M.:
Intracellular localization of lipofuscin age pigments in the nervous system.
J. Gerontol. 19, 262-276 (1964)

SAMUELS, S.,
KOREY, S.R.,
GONATAS, J.,
TERRY, R.D.,
WEISS, M.:
Studies in Tay - Sachs disease.
IV. Membranous cytoplasmic bodies.
J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 81-97 (1963)

SANTAVUORI, P.,
HALTIA, M.,
RAPOLA, J.:
Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Developmental Medicine and Child Neurology 16, 644-653 (1974)

SANTAVUORI, P.,
HALTIA, M.,
RAPOLA, J.,
RAITTA, C.:
Infantile type of so-called neuronal ceroid-lipofuscinosis. Part 1. A clinical study of 15 patients.
J. neurol. Sci. 18, 257-267 (1973)

SCHAFFER, K.:
Über einen Fall von Tay - Sachs'scher amaurotischer Idiotie mit Befund.
Wien. klin. Rdsch. 16 (19o2)

SCHAFFER, K.:
Zur Pathogenese der Tay - Sachs'schen amaurotischen Idiotie.
Neurol. Zbl. 24, 386-392 u. 437-448 (19o5)

SCHAFFER, K.: Beiträge zur Nosographie und Histopathologie der amaurotisch-paralytischen Idiotieform. Arch. Psychiat. Nervenkr. 42, 127-16o (19o6)

SCHRÖDER, J.M., THOMAS, E., KOLLMANN, F.: Formvarianten kurvilinearer Zytosomen in Gehirn-, Leber- und Knochenmarksbiopsien bei neuroviszeraler Lipidose. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 432-437 (1971)

SCHWENDEMANN, G., COLMANT, H.J., ELZE, K.L., KOEPP, P., LAGENSTEIN, I., STEINHAUSEN, H.C.: Juvenile type of generalized ceroid-lipofuscinosis (Spielmeyer - Sjögren-syndrome). II. Biopsy findings. Neuropädiatrie 9, 28-48 (1978)

SEITELBERGER, F.: Sonderformen cerebraler Lipoidosen - histochemische und histologische Befunde. Proc. IVth Int. Congr. Neuropath., München 1961, Vol. I pp. 3-13, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961

SEITELBERGER, F., JACOB, H., SCHNABEL, R.: The myoclonic variant of cerebral lipidosis. In: Aronson S.M., Volk B.W. (eds.): Inborn disorders of sphingolipid metabolism. pp. 43-74, Pergamon Press Oxford 1967

SIAKOTOS, A.N., GOEBEL, H.H., PATEL, V., WATANABE, I., ZEMAN, W.: The morphogenesis and biochemical characteristics of ceroid isolated from cases of neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: Volk B.W., Aronson S.M. (eds.): Sphingolipids, sphingolipidoses and allied disorders. pp. 53-61, Plenum Publishing Corporation New York 1972

SIAKOTOS, A.N., WATANABE, I., SAITO, A., FLEISCHER, S.: Procedures for the isolation of two distinct lipopigments from human brain: lipofuscin and ceroid. Biochem. Med. 4, 361-375 (197o)

SJÖGREN, T.: Die juvenile amaurotische Idiotie. Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. Hereditas (Lund) 14, 197-426 (1931)

SLOOF, J.L.: The rectal biopsy as a diagnostic aid in atrophia retinae as a part of systemic disease. Ophthalmologica 152, 52o-526 (1966)

SLUGA, E., GOOTZ, M.: Histochemische und elektronenoptische Untersuchungen an der spät-infantilen myoklonischen Variante der amaurotischen Idiotie. Proc. Vth Int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, pp. 4o7-416, Excerpta Medica, Amsterdam 1966

SLUGA, E., MAJDETZKI, T.: Zur Ultrastruktur des Speichermaterials von spätinfantiler amaurotischer Idiotie. Acta Neuropath. 9, 254-272 (1967)

SPIELMEYER, W.: Über familiäre amaurotische Idiotien. Neurol. Zbl. 24, 62o-621 (19o5)

SPOERRI, P.E., GLEES, P.: Neuronal aging in cultures; an electron microscopic study. Exp. Geront. 8, 259-264 (1973)

SPOERRI, P.E., GLEES, P.: The effects of dimethyl-amino-ethyl p-chlorophenoxyacetate on spinal ganglia neurons and satellite cells in culture. Mitochondrial changes in the aging neurons. An electron microscope study. Mechanisms of Ageing and Development 3, 131-155 (1974)

STENGEL, E.: Eyr et medicinsk Tidsskrift. Christiania 1, 347 (1826) Zit. nach Löken A.C., Cyvin K.J.; Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 17, 211-215 (1954)

SUZUKI, K., JOHNSON, A.B., MARQUET, E., SUZUKI, K.: A case of juvenile lipidosis. Electron microscopic, histochemical and biochemical studies. Acta neuropath. 11, 122-139 (1968)

SVENNERHOLM, L., HALTIA, M., HAGBERG, B., SOURANDER, P., VANIER, M.: Polyunsaturated fatty acid lipidosis. II. Lipid biochemical studies. Acta paediat. scand. 64, 489-496 (1975)

TANAKA, Y., BRECHER, G., FREDRICKSON, D.S.: Cellules de la maladie de Niemann - Pick et de quelques autres lipidoses. Nouv. Rev. franç. Hémat. 3, 5 (1963)

TAY, W.: Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant. Trans. ophth. Soc. U. K. 1, 55-57 (1881)

TERRY, R.D., KOREY, S.R.: Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. Nature 188, 1000-1002 (1960)

TERRY, R.D., WEISS, M.: Studies in Tay - Sachs disease. II. Ultrastructure of the cerebrum. J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 18-55 (1963)

TOWFIGHI, J., BAIRD, H.W., GAMBETTI, P., GONATAS, N.K.: The significance of cytoplasmic inclusions in late infantile and juvenile amaurotic idiocy. An ultrastructural study. Acta neuropath. 23, 32-42 (1973)

ULE, G.: Nervensystem. In: Doerr W. (ed.): Organpathologie, Bd. III, Thieme Verlag Stuttgart 1974

Van HAELST, U.J.G.M., GABREELS, F.J.M.: The electron microscopic study of the appendix as early diagnostic means in Batten - Spielmeyer - Vogt disease. Acta neuropath. 21, 169-175 (1972)

VOGT, H.: Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. Mschr. Psychiat. Neurol. 18, 161-171 und 310-357 (1905)

WALLACE, B.J., SCHNECK, L., KAPLAN, H., VOLK, B.W.: Fine structure of cerebellum of children with lipidosis. Arch. Pathol. 80, 466-486 (1965)

WEISSMANN, G.: The effects of steroids and drugs on lysosomes. In: Dingle J.T., Fell H.B. (eds.): Lysosomes in biology and pathology. Vol. I, pp. 276-295, North-Holland Publ. Comp. Amsterdam 1969

ZEMAN, W.: The neuronal ceroid-lipofuscinosis. Proc. VIIth Int. Congr. Neuropath., Budapest 1974, pp. 201-208, Excerpta Medica Amsterdam 1975

ZEMAN, W.,
ALPERT, M.: On the nature of the 'stored' lipid substance in juvenile amaurotic idiocy (Batten - Spielmeyer - Vogt). Proc. I. Int. Congress of Histochem. Cytochem. Paris, 196o. Ann. Histochim. 8, 255-258 (1963)

ZEMAN, W.,
DONAHUE, S.: Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. Acta neuropath. 3, 144-149 (1963)

ZEMAN, W.,
DONAHUE, S.,
DYKEN, P.,
GREEN, J.: The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten - Vogt syndrome). In: Vinken P.J., Bruyn G.W. (eds.): Handbook of clinical neurology, Vol. 1o, pp. 588-679. North-Holland Publ. Comp., Amsterdam 197o

ZEMAN, W.,
DYKEN, P.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease): Relationship to amaurotic family idiocy? Pediatrics 44, 57o-583 (1969)

Herrn Professor Dr. F. Gullotta danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Privatdozent Dr. H.-H. Goebel, Göttingen, bin ich für die Einsichtnahme in seine Habilitationsschrift und zahlreiche Anregungen sehr dankbar.

Lebenslauf

Am 7.11.1953 wurde ich als zweites Kind des Diplom-Landwirtes Ernst Altberg und dessen Ehefrau Anni, geborene Vicari, in Bonn geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich ab 1964 das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Mayen, wo ich im Mai 1972 mein Reifezeugnis erhielt.

Ab Oktober 1972 studierte ich an der Universität Bonn, zunächst ein Semester Germanistik und Pädagogik und ab April 1973 Medizin.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1975, den ersten Teil der ärztlichen Prüfung im März 1976, den zweiten Teil im März 1978 und im Mai 1979 legte ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Nachdem ich sechs Monate im Institut für Kinderpathologie der Universität Bonn gearbeitet habe, bin ich nun seit 1.1.1980 in der Kinderabteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Neuwied tätig.